



348
فبراير
2008

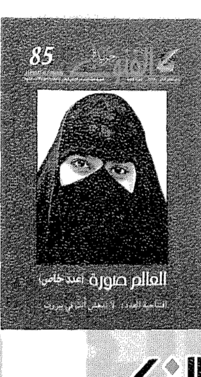
الخلية الجذعية

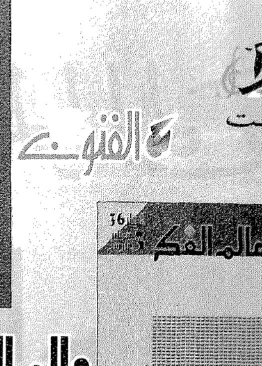
تأليف: خالد أحمد الزعيري

سلسلة كتب ثقافية شهرية يصدرها المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب - الكويت

إصدارات المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب

الكويت







عالم الفكر

عالم المعرفة





الثقافة العالمية



سلسلة كتب ثقافية شهرية يصدرها المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب - الكويت

صدرت السلسلة في يناير 1978 بإشراف أحمد مشاري العدواني 1923-1990

348

الخلية الجذعية

تأليف: خالد أحمد الزعيري





سلسلة شهرية يصدرها
المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب

سعر النسخة

الكويت ودول الخليج	دينار كويتي
الدول العربية	ما يعادل دولارا أمريكيا
خارج الوطن العربي	أربعة دولارات أمريكية

الاشتراكات

دولة الكويت

للأفراد	**15** د.ك
للمؤسسات	**25** د.ك

دول الخليج

للأفراد	**17** د.ك
للمؤسسات	**30** د.ك

الدول العربية

للأفراد	**25** دولارا أمريكيا
للمؤسسات	**50** دولارا أمريكيا

خارج الوطن العربي

للأفراد	**50** دولارا أمريكيا
للمؤسسات	**100** دولار أمريكي

تسدد الاشتراكات مقدما بحوالة مصرفية باسم المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب وترسل على العنوان التالي:

السيد الأمين العام
للمجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب
ص.ب: *28613* ـ الصفاة ـ الرمز البريدي *13147*
دولة الكويت
تليفون : ٢٤٣١٧٠٤ (٩٦٥)
فاكس : ٢٤٣١٢٢٩ (٩٦٥)
الموقع على الإنترنت:
www.kuwaitculture.org.kw

ISBN 978-99906 - 0 - 233 - 3

رقم الإيداع (٢٠٠٨/٠٥٤)

العنوان الأصلي للكتاب

الخلية الجذعية

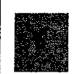
طبع من هذا الكتاب ثلاثة وأربعون ألف نسخة

محرم ١٤٢٩ ـ فبراير ٢٠٠٨

المحتوى



المحتوى

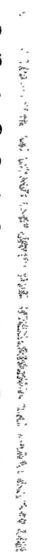


I

الخلية البداية وأصل الوجود

لكي نتحدث عن الخلية بشكل عام وعن الخلية الجذعية Stem cell بشكل خاص، كان واجبا أن نعرف كيف كانت، وكيف جاءت، وكيف تطورت حتى أصبحت خلية وخلية جذعية بالذات؟ وكان لزاما أن نبدأ القصة منذ البداية، ونتعرف على حقيقة وجودنا عن طريق معرفتنا بالوحدة الأولية والأساسية لتركيبنا وهي الخلية، وما تحويه من مادة وراثية هي سر الحياة، إذ بها قصة الوجود كاملة!

وعموما هناك العديد من النظريات والآراء التي ناقشت وجودنا فوق كوكب الأرض، وفي الآونة الأخيرة كثر الحديث عن قصة وجودنا ليس فقط من علماء البيولوجيا والتطور والجيولوجيا والطبيعة، لكن أيضا من علماء البيولوجيا الجزيئية والتطور الجزيئي والوراثة. وأصبح جليا أن القصة الحقيقية للتطور محفورة في المادة الوراثية للخلية - أو الدنا أو DNA أو الجينوم Genome - فهي قد سارت جنبا إلى جنب تسجل وتحفر في باطنها كل التغيرات



«ما يميز الخلية الجذعية عن غيرها من الخلايا هو برنامجها الوراثي المدهش»
المؤلف



المحيطة بالخلية! فما يميز الخلية الجذعية عن غيرها من الخلايا هو برنامجها الوراثي المدهش، الذي احتفظ ـ استثناءً من خلايا الجسد المختلفة ـ ببرنامج فيه كل شيء، وفيه جينات لم تمتد إليها يد التغيير تقريبا، كما حدث مع غيرها من الجينات الأخرى، مما يدلل على أن هذه الجينات التي ثبتت في وجه الزمن لابد من أنها تحمل شيئا مهما يجب بقاؤه ثابتا دون غيره جيلا بعد جيل. الجينوم في الخلية بشكل عام لم يكن هكذا في الماضي السحيق، إذن فما الذي حدث وجعل الجينوم البسيط يصبح مع مر السنين بهذه الدرجة والكيفية المعجزة من التعقيد؟! لذا فليس من المعقول أن نتحدث عن خلايا اليوم والغد، خصوصا الخلية الجذعية السحرية، وهي أهم وأرقى خلية كما أشرنا، من دون أن نتعرف ـ ولو سريعا ـ على خلية الأمس والماضي البعيد، وكيف كانت وكيف جاءت، حتى نتعرف من خلالها على حقيقة الأشياء من اللب وليس من السطح!

وعلى وجه العموم فإن موضوع وجودنا شغل بال الكثيرين منذ القدم، فمثلا يقول الفلاسفة المثاليون أن للوجود أصلا غير مادي، ولكي يضعوا تفسيرا لوجودنا الواقعي هذا زعموا أنه ليس وجودا حقيقيا، لكنه نسخة من وجود أكثر حقيقة يسمونه بالفكرة! وقديما فإن أفلاطون، وهو أهم الفلاسفة المثاليين، قامت فلسفته على أن كل الموجودات المادية الملموسة ما هي إلا نسخ من موجودات أكثر أصالة موجودة في عالم علوي هو عالم المثل، حيث لكل موجود في الطبيعة مثال له! لكن الفيلسوف الألماني هيغل في العصر الحديث رأى أن هذا الكلام ناقص منقوص، فأضاف إلى فكرة المثالية المطلقة التي نادى بها الفلاسفة المثاليون أن «هناك في الطبيعة تضادا وتغيرا». وهيغل كي يضفي على رؤيته البعد المنطقي ربط بين المثالية والمادية، بأن ذكر أن الطبيعة إذا كانت نسخة من عالم أعلى فإن العالم الأعلى لابد من أنه ذو طبيعة مادية مثلنا؛ لأن النسخة لابد أن تطابق الأصل، وما دامت النسخة تتميز بالتضاد والتغير فإن الأصل أيضا كذلك، أي يتسم بالتضاد والتغير! ونستطيع أن نطبق المفهوم الذي ذهب إليه هيغل لكن على الطريقة التي وجدت بها الخلية، إذ لولا هذا التضاد ولولا ذلك التغير ما كانت الخلية وما كنا نحن، وما كانت هناك القوى التي تمسك بين الأضداد فتوحدها وتجعلها وحدة واحدة، والعجيب أن هذه الوحدة تتم من خلال صراعها بعضها مع بعض! فالخلية حينما كانت

بسيطة كانت تنقسم مكوناتها بأن يذهب كل قسم من هذه المكونات في اتجاه مضاد لاتجاه الآخر، ويظل كل منهما بين شد وجذب حتى تتم عملية الانفصال والانقسام، وعندئذ يكون لدينا وحدتان مستقلتان حرتان تماما بفعل ما حدث بينهما من تضاد، وفي الوقت نفسه لا نستطيع وصف الخلية المنقسمة إلى خليتين سوى أنها قد تغيرت. فخلية واحدة تغيرت تغيرا رهيبا وأصبحت خليتين، وهو ما سيقودنا - عبر ملايين وبلايين السنين - في النهاية إلى بناء حي مكون من تريليونات الخلايا! والكلمة الأخيرة وهي التغير هي التي تعنينا كثيرا - على أقل تقدير في هذا الحديث - إذ إن التغير كان هو السبب في وصول الأشياء، سواء حية أو جامدة، إلى ما هي عليه الآن، وإلى ما سوف تكون عليه بعد آلاف السنين أو حتى بعد ملايين السنين، وكأن التغير أحد الأسلحة الرئيسية للتطور أو العكس. ولا نريد أن نقفز إلى ما نرمي إليه من نتائج لحديثنا هذا، فنحن نود متابعة الحدث الدرامي المثير لمجيئنا بهذه الصورة وبذلك التركيب الخلوي المعقد الفريد. فبعد الفلاسفة وما انتاب آراء بعضهم من شطحات بعيدة عن المنطق، أتى الفيزيائيون ليخبرونا بالحجة وبالمعادلة بأن الوجود والكون كله لم ينتج إلا من الانفجار العظيم Big bang منذ ما يقرب من ١٣,٧ بليون عام [(١)] [(*)] والذي راح نتيجته كل شيء في هذا الكون يتسع في استمرار ودوام. وقالوا إن الخلق بدأ بإيجاد الفضاء أولا ثم كان الخلق وكانت الأشياء التي يحدها ويسيطر عليها هذا الفضاء الواسع الممتد. والمخلوقات سواء حية أو جامدة تتبع نظام الطبيعة في أنها متصلة بعضها ببعض، وهذا الاتصال أو قل هذه العلاقات تحفظ استمرارية حركة الحياة، وما دامت تتحرك فهي تتغير، وما دامت تتغير فهي تأخذ أشكالا عديدة، تلك التي تميز عوالم الأمس واليوم والغد. وفي كل الأحوال فإن البداية كان لابد لها من بداية والبداية هنا كانت حية، والحياة هنا بسيطة للغاية، لكن قُذف في قلب هذه البساطة بفكرة الاستمرارية والتعقيد الكامل في نهاية المطاف. بمعنى أن البقاء والاستمرارية يلزمهما نوع ما من التحور والتطور للتغلب على الظروف المحيطة والعقبات التي تلقاها أو سوف تلقاها ماهية الحياة في طريقها الشديد الصعب. وهي في ذلك لا تستعين بأحد من الخارج أو قوى خفية أو سحرة في توجيهها بطريقة مباشرة، بيد أنها هي التي

(*) أنظر المراجع في آخر الكتاب.



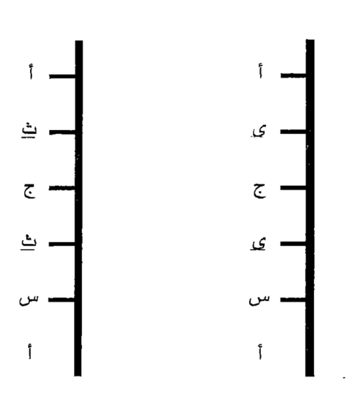
تعدل من نفسها وتطور من أسلحتها كي تستمر وتبقى. والتغير هو السمة الأساسية لكل شيء في هذه الحياة بل وفي الكون كله، وهذا التغير الحادث سواء لمسناه مباشرة أو بطريقة غير مباشرة تدفعه قوى ذاتية حتمية تعرف بالانتخاب الطبيعي. وكل الظروف المحيطة تدفع البساطة إلى هدف واحد مرسوم بشكل مسبق، وهو التعقيد والتركب، وهو ليس عشوائيا أو غير متنبأ به كما يظن البعض، لكنه سيناريو محكم لا نملك هنا إلا أن نقول أنه سيناريو وضعه الله العليم الخبير. لكن دعنا نسر مع الطبيعيين الذين يعزون كل شيء إلى قوانين الطبيعة، لا لأننا نؤمن بمقصدهم من خلف ما قالوا، ولكن لأننا نؤمن بأن ما اعتمدوا عليه من مقاييس موجودة في طبيعة الأشياء، لم توجد إلا لأنها معدة بقدر مسبق من قبل، على المستويين الذري والجزيئي، يجعلها تعمل ذاتيا. إذن هيا لنرى كيف تُدفع البساطة حتميا إلى السير في طريق التعقيد بطريقة محكمة للغاية، كي نرى على أثر ذلك حقيقة الخلية وحقيقة الحياة التي نحن في صورتها الآن ومن حولنا في كل مكان.

من الحساء البدائي جاءت الخلية الأولى

بعد الانفجار العظيم وانقضاء ملايين السنين لاستقرار كل شيء في موقعه ومداره، يعتقد أن الحياة فوق سطح الأرض قد نشأت من مواد كيميائية بسيطة خصت الأرض دون غيرها، وهي مواد معروفة اليوم لنا تماما، تجمع بعضها مع بعض لتصنع المزيد من أمثالها. ويقال إن هذا التجمع شكل البداية الأولى الحقيقية للحياة في صورة جزيئات تعرف برنا RNA أو ما يعرف بكائنات - ريبو Ribo-organisms منذ ما يزيد على أربعة بلايين عام، أي بعد وجود واستقرار كوكب الأرض في هذا الكون بقليل! وقد يسأل سائل كيف حدث هذا؟ وقد تكون الإجابة أن الطبيعة الكيميائية والفيزيقية للذرات والعناصر دفعت تلك المواد البسيطة إلى التجمع والاتحاد، والتي أنتجت المادة الأولى وهي الحمض النووي رنا، والذي كان يشبه إلى حد كبير جزيء الدنا DNA الموجود الآن في خلايانا. وهناك أدلة تبين أن جزيء رنا هو الذي تكون أولا، وأنه أصل الحياة قبل الدنا بل وقبل المواد البسيطة من الأحماض الأمينية. ويقال إن رنا كان يعمل وظيفتين في الوقت نفسه مستغلا ما حوله من كيماويات كناسخTranscriptional factor وحافز Catalyst، ينسخ نفسه فيبقى من نوعه، ويحفز على إتمام بعض



التفاعلات البسيطة الضرورية اللازمة لبقاء الحياة مستمرة. ومن الأشياء المدهشة أن جزيئات رنا المخلقة في المختبر، تتحول تلقائيا في أحايين كثيرة لكي تكون جزءا ممتدا من نص رنا يقرأ بشكل سهل كجزء من نص الجين المكون لرنا الريبوسومي والمسؤول عن تشبيك الأحماض الأمينية بعضها مع بعض وذلك لتكوين البروتين الوظيفي. ومن المعروف أن رنا مادة غير ثابتة وسهلة التحلل في وقت قصير قد يصل إلى ساعات قليلة، ولذلك لا يستطيع البقاء طويلا، وهو ما ينافي الهدف الكبير من وجودنا وهو البقاء والاستمرارية. لذلك فإن هذه الكائنات الريبوية لجأت إلى حيلة ممتازة، جربتها كثيرا حتى نجحت في عمل نسخة جديدة من رنا هي دنا، حيث غيرت من قاعدة نيتروجينية واحدة من قواعدها الأربع، فبدلا من اليوراسيل «ي» (U) Uracil اختارت الثيامين «ث» Thiamine (T)، أما بقية القواعد النيتروجينية وهي الأدنين «أ»(A) Adenine والجوانين «ج» (G) Guanine والسيتوزين «س» (C) Cytosine فبقيت جميعا ثابتة في دنا كما كانت في رنا [٢] (انظر الشكل ١).



الشكل (١) يبين كيف تحايل الرنا غير الثابت على قوانين الفناء ليتحول إلى دنا الثابت، حيث نرى أنه غيَّر القاعدة النيتروجينية يوراسيل (ي) إلى ثيامين (ث)، وبذا أصبح دنا.



ودنا أشد ثباتا وأكثر استقرارا من رنا، ودائما يعز على الأصل أن يُنسى في طي الزمن، فلم ينس رنا الأصل أن يجعل لنفسه ذكرى في قلب دنا الجديد، فكان دنا كريما بدوره إذ صار مصدرا لرنا بجميع أنواعه: رنا الرسول ورنا الناقل ورنا الريبوسومي أو (mRNA، tRNA، rRNA). وهكذا فإن تثبيت أهم جزيء في الخلية البدائية قد تم واستقر واتضحت معالمه واكتملت صورته مع مضي الأيام، التي هي خير دليل على حدوث التغيير المنشود، تماما مثلما أنها خير آلة لإحداث التغيير ذاته. حيث يوجد الآن الدنا وهي المادة الوراثية التي داخلها برنامج قادر على شيئين: الأول هو نسخ نفسه، والثاني هو إعطاء كائن حي جديد مماثل له أي من نوعه.

والقصة ببساطة أن هذه الكائنات الريبوية الأولية عديمة الأنوية Prokaryotes كالبكتيريا - التي تسمى لوكا Last universal (LUCA) common ancestor أو السلف العام المشترك الأخير، وهو آخر جد يشترك معنا اليوم في جينات كثيرة - لم تجهد نفسها في بناء مادتها الوراثية، إذ هي تعيش في بيئة بها كل المواد الأولية الكيميائية [٣]. وكما يقول أنتونيو لازكانو Antonio Lazcano أن تلك المكونات الكيميائية للجزيء الوراثي كانت موجودة في الحساء البدائي prebiotic soup للكوكب. ومن الحساء البدائي نفسه أيضا قام جزيء الرنا فيما بعد، بشن سلسلة من التفاعلات الكيميائية البسيطة كي ينسخ نفسه ويتكاثر لكي يبقى [٤]. ومع مرور الزمن وتعاقبه سنوات وسنوات تحدث سلسلة من التفاعلات والطفرات والتراكمات، وتتجمع الجزيئات وتتعلم كيف تتنافس اجتماعيا وتكون جزيئات أخرى تماما مثلها. ولكي تتطور هذه الجزيئات بما فيها جزيء دنا فلابد أن تتوافر الظروف الفيزيائية الملائمة لكي تتحول إلى كائن مركب حي يؤدي وظيفة معقدة في نهاية المطاف. والهدف من هذا التَركُب هو إنتاج ماكينة حية تحافظ على صفاتها، بأن تكون لها القدرة على نسخ نفسها وعلى المحافظة على نوعها من الفناء. ولكي يحدث ذلك كان لابد في إحدى المراحل من ظهور أحماض نووية أولية، كما أشرنا، ومن ثم تمتلك المقدرة على إنتاج بروتين، هذا البروتين كان بمنزلة اللبنات الأولى لبناء الخلية الأولى البسيطة. فالخلية الأولى البسيطة

هي بعض الأحماض النووية محاطة بقليل من البروتين داخل كيس نفاذ غشائي. ويعتمد بقاء هذه الخلايا البسيطة على بعض الكيماويات الموجودة في البيئة المحيطة. ولما كانت هذه الخلايا ذات تركيبات بسيطة، فإن طلب وجود إنزيمات كان أمرا غير ذي ضرورة. ليس فقط لعدم توافر أوامر بناء لهذه الإنزيمات في دنا الخلية البدائي البسيط، لكن أيضا لأنه لا توجد متطلبات معقدة تحتاج الخلية إلى دفعها بالإنزيمات كي يسير التفاعل للأمام عكس قوانين الموت والفناء، كما أن تفاعلات الخلية كانت تدور بصورة تلقائية وفي غاية البساطة. وقد كانت الطاقة الكونية كالشمس والتحلل الإشعاعي هي المحرك الذي لا نستطيع إغفاله لتلك التفاعلات الغاية في البدائية، وهكذا قد كانت بداية الخلية.

تخليق البداية الحية في المختبر

ومما يدعم نشأة الحياة بهذه الطريقة تجربة مهمة كان قد أجراها كل من ستانلي ميللر Stanley Miller وتلميذ الدكتوراه ومساعده في هذه التجربة التاريخية هارولد يوري Harold Urey بجامعة شيكاغو العام ١٩٥٣، حيث هيأ الظروف نفسها المعتقد وجودها أثناء نشأة الحياة الأولى معمليا، فعسى أن تنتج المحفزات والعوامل الكيميائية نفسها التي تقود عملية تخليق المادة الحية [5]، وقاما بملء قارورة بغاز الميثان والهيدروجين والماء والأمونيا ، ولم يستخدما الأوكسجين لعدم وجوده آنذاك، حيث نتج بعد ذلك بفعل التطور كما قال العالمان الروسي الكسندر اوبارين Alexander I. Oparin والبريطاني جون هالدان John Haldane في ثلاثينيات القرن الماضي. وعند إطلاق شرارة كهربية داخل القارورة، لاحظوا احمرار المحلول داخل القارورة، وبتحليل المكونات داخلها وجدوا بها مواد عضوية، أي بها عنصر الكربون وأحماض أمينية بسيطة! وكما هو معروف أن الأحماض الأمينية هي اللبنة الأساسية للبروتينات، والتي بعد عمليات طي Folding تضطلع بالوظائف الحية جميعها. شجعت تجارب ستانلي وميللر عالما آخر هو جوان أوروا Juan Oró بجامعة هيوستن العام ١٩٦١، على إجراء تجربة لمعرفة الطريقة التي تتكون بها الأحماض النووية، على أن يستخدم مواد أكثر بساطة من التي استخدمها ميللر وتلميذه!

فـأضـاف سـيـانيـد الهـيـدروجين Hydrogen cyanide (HCN) إلى الأمونيا Ammonia (NH3) في وجود الماء H2O، وكانت النتيجة مدهشة، إذ تكونت القاعدة النيتروجينية الأدينين «أ» Adenine والتي تدخل في تركيب الحمضين النوويين رنا ودنا، وكذا تدخل في تركيب أهم مخزن للطاقة وهي الأدينوسين ثلاثي الفوسفات ATP [٦]. بعد ذلك استطاع العلماء تكوين بقية القواعد النيتروجينية الأخرى من اتحاد سيانيد الهيدروجين مع مواد أخرى كانت في الحساء البدائي آنذاك! ومن هنا لا يتبقى إلا أن تستغل المواد العضوية خصائصها الكيميائية والفيزيقية وتعمل بشكل آلي، كاتجاهها الآلي نحو النوع الصحيح للتركيب الجزيئي لإنزيم ما مثلا، والذي اختير نتيجة لتوافق نوع من الجزيئات بعضها مع بعض دون الأخرى وبإيحاء خفي من البيئة المحيطة آنذاك. وبافتراض أن هذه الجزيئات هي التي بدأت في تكوين الإنزيم نفسه الذي اختارها دون غيرها، لذا فإن الدورة تستمر في تسلسل للأمام ونحو البقاء الذاتي. وبعد العديد من الدورات يحدث الاختيار، ثم إما الترقية وإما التصفية، وفي كل مرة يميل الترقي نحو التعقيد حتى الحصول على جزيء الحياة الذي يستطيع الانقسام. وهنا لابد من أن نشير إلى تدخل التطور الحتمي على مدى ملايين السنين لإحكام صناعة الانقسام والتكاثر، حيث تُشكِّل من هذه الأحماض الأمينية البسيطة تدريجيا جزيئات أكثر تعقيدا وأكثر ثباتا. ومع استمرار فعل التطور راحت الأحماض الأمينية الموجودة في الخلية البسيطة تنمو بصورة تهدف إلى التعقيد والتشابك، ومن ثم القدرة على إعطاء بروتينات جديدة متزايدة على مر السنين تبعا للظروف المتطورة من مناخ وبيئة وغذاء وغيرها. ومن خلال الحمض النووي رنا (وهو المكون الأساسي للحمض النووي دنا وللبروتين) والموجود في الخلايا المتطورة، بدأت المادة الوراثية تشفر داخلها معاني وجدت فيها اكتمال منظومة العمل في الخلية كما وجدت بسببها الاستمرارية والبقاء، فضنت بها لأهميتها، ومن هنا جاء ترتيب القواعد النيتروجينية، ومن ثم جاءت الجينات المسؤولة عن صنع البروتين داخل الخلية نفسها من الحساء الكيماوي السيتوبلازمي الموجود بها، وبدأت جينات جديدة ذات وظائف جديدة في الظهور وفي التضاعف [٧]. وبذلك تكون الخلية البدائية البسيطة أو لوكا

قد دخلت في طور أكثر تعقيدا، إذ بدا واضحا وجود تفاعلات كيميائية تتم فيها، وهذه التفاعلات تحتاج إلى إنزيمات أو محفزات كي تقود إتمامها وتعمل على بقائها. ومن هنا بدأت الخلايا تعتمد على البيئة المحيطة بها في تلبية طلبات الرسالة داخلها، وحدث نوع من التفاعل بين البيئة وبين متطلبات الخلية سجل وشفر داخلها في دناها وكان شاهدا أمينا يقص ويروي الأحداث التي يمر بها وتمر به. ثم راحت الخلية بعد ذلك تحول الطاقة الموجودة في البيئة الخارجية إلى طاقة عالية مختزنة داخل الخلية في صورة مواد كيميائية عديدة، وبذا باتت الخلية تميل إلى الاعتماد على نفسها في الحصول على الطاقة. ومع مرور ملايين السنين التطورية أصبحت الخلية تبني المواد الكيميائية عالية الطاقة داخلها كالكربوهيدرات من شمس البيئة الموجودة فيها وذلك بالتمثيل الضوئي. ومع مرور الزمن أيضا بدأت بعض الخلايا الأولية البسيطة في التطفل على خلايا أخرى والعيش داخلها، وما دامت داخلها فهي من دون أدنى شك تختلط مادتها الوراثية بالمادة الوراثية للعائل المضيف، ويبرمج لهذا الاختلاط المباح المفيد داخل البرنامج الوراثي الجديد. وشيئا فشيئا يترجم هذا الاختلاط الوراثي إلي جسيمات ذات وظائف معينة ومهمة، كالمتقدات Mitochondriaوالكلوروبلاست وغيرهما من الجسيمات التي هي اليوم تمثل العصب الوظيفي لاكتمال أداء العمل المعجز الذي تقوم به الخلية في صورتها الآنية.

تكون الخلايا ذات الأنوية الحقيقية Eukaryotic Cells.

ويجدر بنا هنا أن نشير إلى وجود العديد من النظريات التي توضح كيف تكونت الخلايا ذات الأنوية الحقيقية، مثل نظرية البيولوجية الأمريكية لين مارجوليس Lynn Margulis بجامعة ماساتشوستس الأمريكية التي توضح أن الميتوكوندريا والكلوروبلاست داخل الخلايا ذات الأنوية الحقيقية تتحدر جذورها من البكتيريا Prokaryote، وأن الخلية ذات النواة الحقيقية Eukaryote ـ كتلك التي هي موضوع هذا الكتاب ـ تكونت منذ ما يقرب من بليوني عام من اندماج عدة أنواع من البكتيريا معا لما في كل منها من مميزات تجعلها تقاوم عوامل الفناء. وعن طريق

الأيونات تكاملت بشكل متقن محكم حتى أصبحت خلية ذات نواة حقيقية. ومما يدلل على صدق هذا الاندماج ما ذكره بعض الباحثين أن جينومنا الحالي لم يكن في هذا الحجم بل كان جينوما صغيرا جدا، وأن السبب في حجمه الكبير الحالي هو الاندماج الذي أشرنا إليه، وليس عمليات تضاعف الجينات وحدها التي حدثت عبر التاريخ التطوري للجينوم (٨).

وشيئا فشيئا بدأت هذه الخلايا في التفاعل معا، وحين وقعت في الغرام وخبرت لذة التفاعل والاتحاد، اقترن بعضها ببعض قبل التكاثر، ثم أصبحت بعد ذلك قادرة على إعطاء نسل منها يحتوي على المادة الوراثية نفسها التي هي خليط من كلتا الخليتين المقترنتين، وبذلك دخلت الخلايا في مرحلة التكاثر الجنسي. بعدها أدركت الخلايا بقوانين الفيزياء والتطور ومن قبل ومن بعد بقوانين البيولوجيا، أدركت ميزة أن تعيش معا في تجمع أو تجمعات فتنتج من ذلك كائنات حية أولية بسيطة متعددة الخلايا Multicellular، فبدلا من أن تنقسم الخلايا ويمضي كل إلى سبيله بعيدا، تجمعت في كائن حي معقد ذي مرتبة أعلى. وكان من أهم مميزات هذه التجمعات تقسيم الأدوار بين الخلايا، وكما يقول عالم التطور والانتخاب الطبيعي تشارلز دوكنز Charles Dawkins أنه لولا كانت جينات هذه الخلايا في مجموعات من تريليونات الخلايا ما كانت سارت في طريق معين يقود إلى التخصص، بمعنى أن الجين لا يتأثر فقط بالعوامل البيئية ولكنه يتأثر أيضا بما يلقى في طريقه من جينات أخرى. لذا فهناك خلية عليها تصنيع بروتين معين، وأخرى عليها مهمة تصنيع كربوهيدرات بعينها وأخرى إنزيم خاص بل ومميز لها، وأخرى لإنتاج بروتين مهمته الدفاع والمناعة وأخرى للحركة... وهكذا. وبالتطور وبسلاح الانتخاب الطبيعي الجبار، بدأت هذه الكائنات البسيطة متعددة الخلايا في التمايز إلى أنسجة متخصصة وأعضاء كي تعطي الكائن الحي شكله العام، حتى يقاوم التغير من حوله في الطبيعة وفي الطقس وفي كل شيء. وما يجب أن نعيه جيدا، أن الجينوم في الخلية يتغير خطوة بخطوة ويسجل كل ذلك في ثناياه أيضا خطوة بخطوة، وذلك تبعا لما يدور في بيئته، سواء بيئته الصغرى وهي الخلية أو بيئته الكبرى وهي الكون الذي نعيش فيه، لذا فإن الجينوم حقا ابن شرعي لبيئته.



ومضت بعض الخلايا في تطوير نفسها، والتحور إلى هيكل داخلي وأعصاب ذات شبكات اتصالات معقدة قادرة على إعطاء سلوك جديد يتماشى مع الظروف البيئية المحيطة، وبدأت في تكوين عضلات وتجويف للبطن ساعدها على السباحة في الماء ثم الزحف فوق سطح اليابسة [٩]. وبدأت الكائنات الحية تلاقي عنف الطبيعة في ثبات، وهي ردا على ذلك تتطور، والطبيعة ترد على هذا التطور بالانتخاب الطبيعي والاستمرارية إلى الأحسن والأفضل، والذي يستطيع التلاؤم مع الظروف البيئية المتغيرة أهلا به وسهلا وليبقَ. وهكذا تنوعت وتعددت أشكال الخلايا من بسيطة إلى معقدة وأشكال مختلفة، وإن كانت متشابهة بشكل كبير جدا مع الآباء، لكنها تحمل اختلافات طفيفة يحفظها ويخفيها الدنا الوراثي داخله، والذي يحوي صورة حية كاملة كامنة فيه عن قصة التطور حتى الآن. وهذا الدنا ملفوف فوق صبغيات Chromosomes في النواة التي بدورها محفوظة في الخلية، والتي بدورها قابعة في عضو، الذي هو مقيم داخل جسد كائن حي!

والآن لدينا خلايا باتت متخصصة تماما بناء على برنامج داخلها أخبرها بذلك فأطاعت صاغرة. لكن الخلية الجذعية بشكل عام والخلية الجذعية الجنينية Embryonic stem cell بشكل خاص، وإن كانت إحدى خلايا الجسد منذ اللحظة الاولى، فهي ذات برنامج خاص للغاية احتفظ لنفسه بخصائص فيها الكثير من الخصائص الأولى المتطورة للجينوم. فهي مثلا ما زالت غير متخصصة أو لنقل غير متمايزة، فكأنها ترجع بنا إلى الخلف إلى ملايين السنين ليعاد تشكيلها حسب الطلب، فتعطي ما يحتاج إليه الجسد من الخلايا المتخصصة أعلى درجات التخصص والتي ستكون الجنين. وهكذا فإن الخلية الجذعية الجنينية تكون قد قامت بدورها على أكمل وجه. لكنها وقبل أن تغيب شمسها ترسل خلفها اشعتها الذهبية لتضيء بها ثنايا الجسد في شكل خلية جذعية أخرى أكثر نضجا وأطول عمرا وأكثر ثباتا، يظل الجسد محتفظا بها طيلة حياته في صورة خلايا جذعية بالغة Adult stem cell تعطي بقدر المستطاع كل ما يحتاج الجسد إليه من خلايا مدى الحياة! ولكي لا نطيل في ذلك، يقول العلماء - كما أشرنا من قبل - إن الشكل النهائي للكائن الحي المعقد الذي نراه اليوم،

هو نتيجة تحولات حدثت في خطوات تدريجية متراكمة من الأشياء البسيطة الأولية. والخلية الجذعية من وجهة نظري تحتفظ داخل جينومها ببرنامج قادر على صنع كل هذه التغيرات؛ إذن بدا جليا اليوم أن خلايا الجسد تمر بتغيرات كثيرة على مدار حياة الكائن، وكأن جسد الحاضر ما هو إلا صورة من جسد الماضي السحيق الغابر.

وعموما فإن العلماء يحبذون النظرة التطورية لنشأة الحياة بشكل عام، ثم وبشكل خاص يعتبرون التعقد والتخصص على أنهما نتاج طبيعي للتطور والانتخاب الطبيعي، معتمدين في ذلك على الطبيعة الكيميائية والفيزيقية للأشياء الداخلة في تركيب الخلية [١٠].





2

الخلية وعالمها

هناك أكثر من خمسة ملايين نوع من الكائنات الحية على وجه الأرض. منها ما يتكون من خلية واحدة Unicellular، وهي الكائنات الحية بسيطة التركيب، ومنها ما يزداد عدد الخلايا فيه وفق درجة التعقيد إلى حد الكائنات التي تعرف بعديدة الخلايا Multicellular. ثم منها ما يفوق جميع الكائنات في درجة التعقيد، وإنسان اليوم مثال واضح على أرقى درجات التعقيد، إذ يحوي في جسده أكثر من مائتي نوع من الخلايا ويقال إنها أكثر من ٢٢٠ خلية تقريبا. والمخ البشري، وهو العلامة البارزة على وصول درجة التعقيد إلى أقصاها، ما هو إلا نتاج عبقري لجينومنا حين رمى بملايين الخلايا العصبية المتماثلة في تجويف الجمجمة، وجعلها تلتقط وتسجل ما يدور بطريقة بديعة تتعدى مهارة عمل الجينوم ذاته بدرجة كبيرة للغاية. وفي كائن حي ذي درجة قصوى من التعقيد مثل الإنسان لا بد أن خلاياه لا تحصى ولا تعد، ولا نندهش إذا

«إن الخيال أهم كثيرا من المعرفة»

ألبرت أينشتين



علمنا أن عدد الخلايا المكونة لجسد الإنسان نحو مائة تريليون خلية، هذه التريليونات تحتاج إلى كتالوج أو سِفر، كي تخرج لنا في هذا البناء الضخم المعجز بكل المقاييس!

سِفر البنيان ووحدة البناء

السِفر هو الكتاب الوراثي أو الجينوم الذي منه تُقرأ رسالة كيفية البناء، والبنيان هو الجسد، ووحدة البناء هي الخلية، وهي الوحدة الأساسية للبناء العظيم. تماما مثل قالب الطوب الأحمر أو الحجر أو الحديد، هو وحدة البناء لأي مبنى سواء كان صغيرا أو كبيرا. فإذا نظرت إلى الهرم الأكبر في الجيزة (مصر)، لوجدت أنه يتكون من آلاف الآلاف من الأحجار، ولو نظرت إلى برجي التجارة في ماليزيا اللذين يقال إنهما الأعلى ارتفاعا في العالم، لوجدت أنهما يتكونان من وحدات بنائية صغيرة حتى خرجا في النهاية بهذا الشكل العملاق العظيم الذي نراهما عليه. وهكذا جاء الإنسان، كما بينا في الفصل الأول، جاء كبنيان ضخم، مركب، معقد، وحدته البنائية هي الخلية، تلك التي لا ترى إلا بالميكروسكوب! إذ إن حجمها يتراوح بين ١ و١٠٠ ميكروميتر وفق نوع الخلية. ويرجع فضل اكتشاف الخلية إلى العالم البريطاني روبرت هووك Robert Hooke في القرن السابع عشر، وهو أول من رآها بميكروسكوبه المتواضع بمقاييس ميكروسكوب القرن الحادي والعشرين، وأطلق اسم الخلية Cell على الوحدات البنائية الصغيرة المستقلة للنسيج الذي رآه تحت الميكروسكوب، مشتقا تلك التسمية من خلية الفرد الصغيرة التي يعيش فيها معزولا عن الآخرين. وعلى الرغم من أن الله قادر على خلق الإنسان كخلية واحدة مثلا، إلا أنه (سبحانه) أراد أن يعطينا المثل لاستخدامه قانون البناء المعقد، الذي يتبع بدوره قوانين الفيزياء والرياضيات، إذ إن ما يجري على الكواكب من قوانين يجري دون اختلاف في الخلية. فالخلق المعقد المركب يجب أن يكون في تنوع كبير، وفي عدد رهيب من الخلايا. ذلك حتى يوكل كل جزء منه بعمل ما، ثم تصب كل الأجزاء معا في الجسد الأكبر للكائن، فينتج من ذلك عمل متناسق في شكل مدهش وبارع. ورغم بساطة الوظيفة التي تبدو عليها المحصلة النهائية للعمل، والتي لا نشعر بها لفرط تعود العين عليها، إلا أنها نتجت بعد سلسلة طويلة من العمل



الجماعي المتقن والمنسجم بعضه مع بعض، ومن دون أن ندري ما الذي يحدث داخلنا تماما، بل ولا نشعر به. فأنت حين تتنفس في يسر وسهولة لا تعلم أو لنقل لا تشعر كيف حدث ويحدث هذا؟ على الرغم من العمليات العديدة والمتشعبة والمعقدة أشد تعقيد فإنك لا تحس بها على الإطلاق، وإذا شعرت بها، أو لنكن دقيقين ونقول: شعرت بخلل نتج عن عدم سيرها كما أُعدت، فسوف تبدأ تشعر بألم نتج عن عدم انسجام العمل، فاحتج العضو المسؤول كما تحتج بقية الأعضاء وتطالبك بالتدخل السريع. ولما كان الجسد هو مجموعة من الأجزاء المركبة بعضها مع بعض، يؤدي كل منها جزءا من الوظيفة العامة للجسد، وهي البقاء والاستمرارية والتناسل، فبالطبع سوف يختلف كل جزء منها عن الآخر في الوظيفة. ومادام يختلف في الوظيفة فهو بالتأكيد سوف يختلف في تركيب وشكل الخلايا. لذا فكل جزء ولنقل من الآن كل عضو يتكون من خلية أو مجموعة من الخلايا تختلف ليس فقط عن خلايا العضو الآخر، بل وتختلف فيما بينها. ولنضرب مثلا بخلايا البنكرياس التي بها أكثر من نوع من الخلايا، ولكنها في الوقت ذاته تحمل جميعها صفات خلايا البنكرياس العامة المتعارف عليها، هذه الخلايا البنكرياسية نجدها تختلف تماما عن خلايا الكبد أو خلايا المخ أو خلايا القلب أو خلايا الرحم، أو خلايا العظام... وهكذا. بيد أن هذا الاختلاف ليس في الشكل فقط، لكنه - وهو المهم - اختلاف برمجة. فالبرنامج الوراثي في خلية ما في عضو ما، حتى في العضو نفسه، يختلف عن البرنامج الوراثي للخلية الأخرى في عضو آخر، بل ويختلف أحيانا من خلية إلى أخرى في العضو نفسه. فمثلا خلايا البنكرياس بيتا Beta- cell والتي تمثل ٦٥ -٩٠٪ من خلايا البنكرياس، والتي تفرز هرمون الأنسولين Insulin [١٢] يختلف برنامجها الوراثي عن البرنامج الوراثي في خلايا بنكرياسية أيضا مجاورة وهي خلايا ألفا Alpha- cell التي تمثل ١٥-٢٠٪ من خلايا البنكرياس، وهي تفرز هرمون الغلوكاجون Glucagon، والتي بدورها يختلف برنامجها عن البرنامج الوراثي لخلايا بنكرياسية أخري تسمى دلتا Delta cell والتي تمثل ٣ - ١٠ ٪من خلايا البنكرياس، وتفرز هرمون سوماتوستاتين Somatostatin التي بدورها تختلف أيضا عن خلايا PP الممثلة بنسبة ١ - ١٠ ٪ من خلايا البنكرياس، وتفرز بروتينا بنكرياسيا عديد السلاسل البروتينية pancreatic polypeptide (PP).

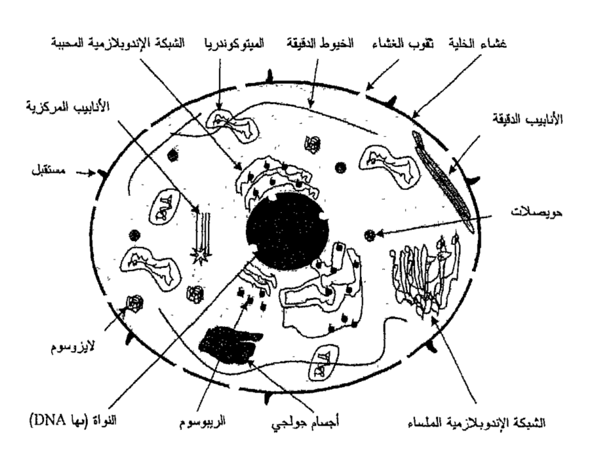
والواقع أن الجميع ـ كما قلنا من قبل ـ يشتركون في المواصفات العامة لخلايا البنكرياس، كاشتراكهم في واسمات خاصة تميز خلايا البنكرياس عن غيرها مثل خلايا الكبد أو القلب. فجميع الأنواع الأربعة من الخلايا البنكرياسية السابق ذكرها، تمتلك جينوما واحدا تختلف فيه جينات كل منها عن جينات الآخر في شيء ما بسيط!. فمثلا خلايا ألفا التي تفرز الجلوكاجون لديها جينات هرمون الأنسولين مثبطة لا تعمل، فقد طلسمت معالم تلك الجينات بالبروتين حتى اختفت واندست في بحر الجينوم الشاسع، فإذا ما جاءتها أي كيماويات أو إشارات تخص زيادة السكر في الدم، واصطدمت بواسماتها القائمة فوق أسطحها ـ مثل هوائي التلفاز فوق المنزل ـ فإنها لا تتأثر ولا تعيره انتباها. ذلك أن واسماتها أو هوائياتها المبعثرة قائمة في انتظام فوق أسطحها لا تملك شفرة تفاهم أو لنقل تعارف على السكر الزائد، بسبب أنها لا تملك لها في برنامجها بالداخل في قلب نواتها أي مرجعية، والمرجعية هنا هي الجينات التي تأمر بتصنيع الأنسولين، والتي ـ كما ذكرنا ـ قد طلسمت حتى خرست وصمتت حتى النهاية، أي ليس لها وجود، وإن كانت موجودة في الجينوم بالفعل! في الوقت نفسه هناك خلايا «بيتا» التي تصيح هاتفة أنا لها .. أنا لها .. دعوا هذه الرسالة القادمة فإنها لي. فحين تصطدم جزيئات السكر الزائد بواسماتها ـ والتي بنيت بأمر جينات تعمل بالتوافق مع عمل جينات بناء الأنسولين ـ أو تأتيها إشارة تفيد بالتبليغ عن زيادة في السكر في الدم، فإن واسماتها تهتز وتنتفض، فتهتز وتنتفض لانتفاضتها بروتينات أخرى داخل الخلية، حتى تصل نتائج هذه الاهتزازة في تسلسل إلى بيت القصيد، وهي جينات تصنيع الأنسولين في قلب النواة والتي تكون في شوق لاستقبال الرسالة، فيفتح الدنا في منطقة جينات الأنسولين جديلتيه وينسخ على الفور رسالة أنسولينية تخرج في هيئة رنا رسول إلى سيتوبلازم خلية بيتا، وعلى الفور يتم بناء بروتين الأنسولين، ثم يموت رنا الرسول ذو العمر القصير، فقد انتهت مهمته، ويبقى البروتين الأنسوليني، والذي يفرز على الفور كي يتعامل مع السكر الزائد في الدم، ويوزعه على الخلايا بالحق والقسطاس، وبعدما ينهي مهمته تنتهي رسالته... إلخ. وهكذا في كل خلايا الأعضاء الأخرى، فكل عضو له وظيفة معينة لا يُسأل إلا عنها، وفي العضو نفسه توجد خلايا متخصصة تخصصات



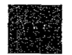
مختلفة بعضها عن بعض يوكل إليها جزء من الوظيفة العامة للعضو، والذي بدوره موكل بجزء معين من الوظيفة العامة للجسد. وكل هذه الاختلافات في الحقيقة ما هي إلا اختلافات في البرنامج الوراثي في كل خلية من خلايا الجسد.

التركيب العام للخلية

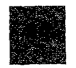
هناك مقولة جميلة ومهمة للفيزيائي الكبير ألبرت أينشتين حيث يقول: «إن الخيال أهم كثيرا من المعرفة». وبالطبع فإن أينشتين لا يقلل من أهمية المعرفة، لكنه يريد أن يبرز أهمية الخيال الواسع في الالتفاف حول ما لا نستطيع أن ندركه بحواسنا التي اتضح أنها بدائية بالنسبة إلى كون بلا حدود وعالم من الذرات متناهي الصغر. لذا فإنني أريدك عزيزي القارئ أن تلقي نظرة دقيقة على (الشكل ٢)، كما أريدك أن تفسح الحجب عن ذهنك، وتطلق العنان لمخيلتك، وتهيم بروحك التواقة إلى الإدراك حتى يتسنى لنا جميعا أن نحس ونشعر حتى الرؤية، لعلنا نمسك بماهية الخلية ومكوناتها.



الشكل (٢) يبين التركيب العام للخلية في الإنسان



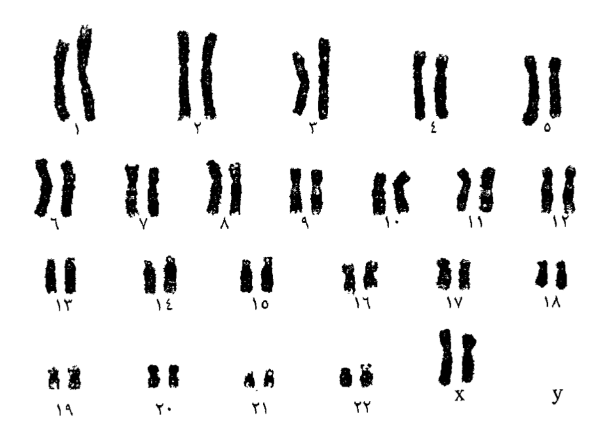
بداية يأتي غشاء الخلية Cell membrane ، وهو الذي يحيط بمكونات الخلية، ويحفظ محتوياتها من الضياع، ويقيم لها حدودا كما تفعل أنت حين تبني بيتا من حجرات، والحجرات تكونت ببساطة ببنائك للجدران (١٣). وهو الذي يعطي الشكل العام للخلية، وهو يتمثل في طبقتين جميلتين من الدهون Lipidالمطرز بالفوسفور، تدخل في تركيبه جزيئات دهنية وكربوهيدراتية وبروتينية، وبه بوابات تسمح بمرور الغذاء والماء والأكسجين والأيونات والرسائل من وإلى داخل الخلية. وهو جاء بناء على رسم مسبق وضع من قبل في البرنامج الوراثي المرن للخلية نفسها التي يحيط بها ويحمي برنامجها ذاته من أي أذى أو تلف! وهو يحمل فوق سطحه مستقبلات أو واسمات Receptors or Markers تدل عليه وعلى نوع الخلية التي يحيط بها. هذه الواسمات أو المستقبلات تختلف ليس فقط باختلاف نوع الخلية، ولكن أيضا وهو المهم تختلف باختلاف مرحلة التنامي أو المرحلة العمرية للخلية، كما أنها تعكس الحالة الداخلية للخلية، بل إن وجود واسمات معينة تدل على وجود الحياة أو عدمه بالخلية، إذ إن هناك واسمات تظهر فقط عند موت الخلية! هذه الواسمات أو المستقبلات التي تعلو سطح الخلية، تقوم بوظائف ليست فقط مهمة، بل عليها يتوقف مصير الخلية، أي مصير العضو كله، أي مصير الإنسان نفسه. بل يتوقف نمو الخلية أو موتها على الغشاء الخلوي وما به من مستقبلات وما حوله من خلايا أو بيئة بين خلوية معينة (١٤). فالمستقبل كما يتصل - كالهوائي - بخارج الخلية، فهو أيضا يتصل بالداخل بأجهزة الخلية المختلفة في السيتوبلازم، وحين تأتي الإشارة cell signalling سواء كيميائية أو كهربية أو كهرومغناطيسية، فإنها تلتحم بالمستقبل الخاص بها، والذي بدوره تحدث فيه تغيرات هو والغشاء، ينقلها المستقبل إلى السيتوبلازم، ويمتد هذا الاتصال كالشلال Cascade من خلال جزيئات يتغير عملها باتحادها أو انفصالها عن الفوسفور Phosphorylation في تسلسل مدهش، حتى يدخل من ثقوب جدار النواة كعوامل نسخ Transcriptional factors إلى حيث يقبع الجينوم مليك الخلية وسيدها المطاع. وتدخل الإشارة إلى حيث الجين أو الجينات التي تريد تبليغها الرسالة، وهنا يحدث تغير تكيفي Conformational changes في جزيء الدنا، فيفتح جديلتيه، ويلد الرسالة المطلوبة منه، وبهذا السيناريو الرائع يُحدِث الجين فعله. هذا الاتصال بين



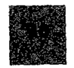
خارج الخلية - وما يموج به من أحداث - وبين الدنا في قلب النواة، ما كان يتم لولا المستقبلات التي يحملها غشاء الخلية فوق سطحه، وهو بذلك كأنه يصل الخلية الواحدة بكل خلايا الجسد الأخرى بطريقة غير مباشرة، وبذا فالخلية الواحدة تكون على اتصال دائم تقريبا لا ينقطع مع المائة تريليون خلية المكونة للجسد، أي أن الخلية الواحدة تعرف ما يدور في الجسد كله، وهي قابعة في مكانها البعيد. وليست شبكة الاتصالات بين جميع الخلايا نوعا من الرفاهية، إذ إن ذلك يكلف الخلية استهلاكا كثيرا للطاقة ATP، بيد أنه يجعل خلايا الجسد تعمل لتحقيق هدف واحد: وهو السلامة العامة للخلية ذاتها ومن ثم للعضو ومن ثم للجسد كله. تماما كما تعمل الآلات الموسيقية لإنتاج لحن مفهوم سليم جميل تسمعه فلا تدرك صوت الآلات منفردة، لكنك تدرك الكل في واحد: وهو اللحن الجميل بشكله النهائي المريح، والذي هنا يقابله شكل الجسد وعمله في تناغم ووحدة وسلامة. فهل جاعت خلية أو عانت من نقص خدمة ما؟! حدوث ذلك معناه مرض، وهو شيء لابد أن نعلم أنه يحدث بعد محاولات مدهشة من المائة تريليون خلية لكي تتجنبه. لذا فإن جميع الأدوية تقريبا تعمل على هذه المستقبلات التي فوق غشاء الخلية، فهي الطريق الأول إلى إحداث تغيير داخل الخلية.

وبقفزة كبيرة ندخل الخلية وتقريبا في قلبها حيث تقبع النواة مستقرة Nucleus، وهي كرية مستديرة عالية التخصص ذات غلالة شفافة كضوء الفجر المتنفس، وهي ذات جدر رقيقة مثقوبة ثقوبا بقدر ومقدار، تدخل منها وتخرج أعظم وأعلى وأغلى رسائل في التاريخ البشري كله. وتنبع أهمية النواة من أنها تحوي داخلها أهم جزيء حي ليس فقط في الخلية بل في الكون كله، إنها تحوي داخلها جزيء الدنا DNA وهي المادة الوراثية، التي بها الرسالة كاملة، والتي جاءتنا منذ بلايين السنين من المورث الأول أبينا آدم، ثم من كابر عن كابر. والنواة بذلك تصبح مركزا للمعلومات، وبذا فهي مركز للإدارة والحكم، ولم تنل النواة هذا الشرف وهذا السؤدد إلا بوجود «الدنا» بها. وفي الإنسان يوزع «الدنا» على ٤٦ صبغيا، والصبغي هو بروتين، وحمض البروتين يسمى هيستون Histone ملفوف عليه الحمض - وهو حمض الريبو النووي منزوع الأوكسجين، وهو خيط مزدوج من الدنا - تماما مثلما يُلف خيط حياكة الثوب فوق بكرة ورقية صلبة [١٥]. والواقع أن

الخيط «الدناوي» المزدوج يكون في الخلية الحية - والتي لم تدخل في أي طور من أطوار الانقسام بعد - يكون في حالة ارتخاء نسبي، وغير ملفوف بشدة فوق البروتين الهيستوني أو (بكرة الخيط الورقية)، هو حينئذ كقطعة "اللوف" التي تستخدمها أنت لتدليك جسدك في الحمام أو كقطعة من «سيلك الألومونيوم» التي تستخدمها سيدة البيت في تنظيف أوعية الطهي، والتي تبدو أطرافها ملتوية متناثرة ومبعثرة في كل اتجاه لكنها في الوقت نفسه متشابكة بشدة إلى القلب، وتماما مثلها الخيط «الدناوي» الحلزوني المزدوج، متشعب ومنتشر، لكنه مرتبط بقلب البروتين الهيستوني البسيط للصبغي ارتباطا شديدا محكما ذا مغزى وظيفي خطير. بيد أنه في حالة دخول الخلية في طور الانقسام، تلملم الصبغيات من نفسها، وتنكمش الزوائد الدناوية، وتلتصق بالبروتين الهستوني استعدادا للرحيل في طور يسمى الطور الاستوائي Metaphase، كما نراها في الشكل (٣).



الشكل (٣) يبين النمط الصبغي - Karyotype في سيدة. وهنا يبدو ٤٦ صبغيا وهي منكمشة في طريقها للانقسام، وهي عبارة عن بروتين يحمل الدنا DNA موجودة في نواة كل خلية من المائة تريليون خلية في جسد الإنسان



والنواة بذلك تعيش في حالة مرنة تماما مثل البالونة ذات الجدار الرقيق القوي والممتلئة بسائل كالماء الممزوج فيه زلال البيض! والصبغيات داخلها تشغل النصيب الأكبر فيها، ولو أتيحت لنا رؤية أبعادها الثلاثية كما في الواقع لبدت لا نقول سابحة متحركة لكن معلقة في حرية نسبية، حرية تُحاسب عليها، وتبدو كأنها ساكنة سكون الآمن المستكين والمطمئن المستريح في حين أنها تتعرض للطمات عوامل النسخ الكثيرة آلاف آلاف المرات في كل وقت وحين. أي أنها تكون دائما في متناول من يطلبها، وعندئذ لا تبخل بما تحمله من معلومات، ويفتح جزيء الدنا جديلتيه الجميلتين في كرم وحب ويعطي الرسالة الخطية في صورة رنا الرسول.

ومن ثقوب النواة المبطنة ببروتين خاص، تخرج الرسالة متسللة في هدوء كالثعبان حين يخرج من جحره في ليلة حارة، وهي بذلك تلتمس في رفق طريقها خلال الشبكة الإندوبلازمية المحببة أو الخشنة Rough endoplasmic reticulum إلى السيتوبلازم [١٦]، إنها تخرج حيث المصير المحتوم، ملبية بذلك نداء المستغيث، حيث تُقرأ وتُفك شفرتها داخل الريبوسوم Ribosomes وهي عضيات صغيرة تتكون من ٦٠٪ «رنا» و٤٠٪ «بروتين»، والرنا في الإنسان كما في الخلايا حقيقيات النوى يتكون من أربعة أفرع. فبمجرد وصول الرسالة إلى السيتوبلازم، يتلقفها الرنا الريبوسومي rRNA ويمسكها ويحتضنها ـ قبل أن تلتقط أنفاسها بعدما دُفع بها من داخل النواة ـ كما تحتضن الأم رضيعها، ويكون الرنا الناقل tRNA قد حمل إلى الريبوسوم لبنات البناء وهي الأحماض الأمينية المنتشرة في حساء السيتوبلازم، يحضرها بمجرد نظرة سريعة منه على حروف الرسالة، ويقف منتظرا الإشارة بتسليم وحدة بناء البروتين حتى يخبره الريبوسومي أين بالضبط يضعها. وهنا يبدأ الرنا الريبوسومي بماكينته الجبارة في التربيط بين الأحماض الأمينية تماما كالبنّاء الذي يبني ويعلي البناء، وإن كان هنا البناء أُفقي الشكل. والآن قُرئت الرسالة وحُولت من مجرد حروف كيميائية أزوتية (أ= أدينين، ي = يوراسيل، ج = جوانين، س = سيتوزين) إلى أحماض أمينية مرتبطة بعضها ببعض في سلسلة بروتينية، بعد تحويرات وإضافات وتشذيبات قليلة تصبح ذات معنى وذات وظيفة يكون الجسد في أشد الحاجة إليها. ويشارك جهاز



جولجي Golgi apparatus في عملية تشذيب البروتين الوليد الخام وتهذيبه، تماما كما يشارك في تعديل الدهون، ثم يُعِد الجميع إما لكي يبقوا في الخلية وإما لكي يصدروا خارج الخلية إلى من يحتاج إليهم [١٧].
وكل العمليات السابقة تحتاج إلى طاقة كي تتم، وهنا يبرز في أنحاء سيتوبلازم الخلية جسيمات صغيرة تشبه الحذاء ذات تجاويف أو أرفف داخلية كثيرة تسمى المتقدات أو الميتوكوندريا Mitochondria. وهي أفران الطاقة التي تمسك بذرات الأوكسجين وتشعل بها جزيئات الجلوكوز والغذاء، وتنتج بذلك الطاقة التي تحتاج إليها معظم التفاعلات التي تدور في الخلية، مطبقة بذلك قوانين الفيزياء والكيمياء في قلب الأحياء، ومجارية للكون في أعظم قوانينه وأرقى أنظمته! إذ إنها بإنتاجها للطاقة تدفع الحياة للأمام، ويا للسخرية إذ إنها تدفعها في اتجاه تشتيتها للطاقة أيضا في تفاعلات لازمة ضرورية، وما بين توليد الطاقة وتشتيتها تدور عجلة التفاعلات وتبقي الخلية على قيد الحياة، وهي بذلك تظهر الخنوع والخضوع للقانون الثاني للديناميكا الحرارية، وهي بذلك أيضا وفي الوقت نفسه تزيد من الإنتروبيا، أي تزيد من تشتت الطاقة نحو توزيع أكثر استواء. والميتوكوندريا ليست بيوتا للطاقة فقط، ولكنها أيضا مقر لجينوم صغير جدا Minimal genome، يحوي عددا مهما من الجينات التي مصدرها بويضة الأم، ففي هذه الجيوب الصغيرة توجد قصة أمنا حواء! والميتوكوندريا تساهم في السيطرة على عمليات مهمة كانقسام الخلية والسيطرة على نموها وتمايزها، بل وموتها المبرمج Apoptosis [١٨] وبالسيتوبلازم توجد خيوط بروتينية دقيقة Microfilaments تقوم بالمساعدة في الحفاظ على قوام هيكل الخلية ثابتا غير منهار. وكذا الأنابيب الدقيقة Microtubules وهي أسطوانات مستقيمة جوفاء، تنتشر في جنبات الخلية، وتساعد في عمليات النقل داخل الخلية، وتؤدي دورا تدعيميا لهيكل الخلية، كما أنها تتجمع في حزم كثيرة وتساهم في عملية تنظيم انقسام الخلية. مثل الحُفَر في سطح الأرض فإن الخلية بها في جدارها الداخلي حفر أو فجوات مستديرة تسمى حويصلات Vesicles، وهي ذات أغشية مزدوجة وظيفتها هي صيد ومحاصرة جزيئات الغذاء كبيرة الحجم خارج الخلية، ثم ابتلاعها إلى داخل السيتوبلازم، حيث



يستفاد منها في العمليات الحيوية بالخلية. لك أن تتخيل ـ كما ذكرنا من قبل ـ أن قوام المكونات التي في داخل الخلية يشبه قوام زلال البيض النيء المخفف بالماء! والبروتينات الليفية تؤدي دورا مهما في إضفاء هذا القوام الذي يحافظ أيضا على تماسك الهيكل البنائي للخلية، ويجعلها قوية في مرونة مدهشة كي تتحمل الضغط الواقع عليها من الخارج ومن الداخل، بل وضغط الحياة كلها. كل ذلك داخلك يا إنسان وأنت لا تشعر به على الإطلاق. تتناثر في السيتوبلازم أيضا الأجسام الحالة Lysosomes، وهي أجسام صغيرة وظيفتها الهضم، هضم مخلفات الأيض الخلوية، وكذا تكسير البقايا والفضلات التي دخلت الخلية من الخارج في الحويصلات، وتطهير الخلية منها، وتحويل الجميع إلى مركبات بسيطة مفيدة تخرج إلى السيتوبلازم كمواد بناء جديدة [١٩].

هذه هي تقريبا أهم مكونات الخلية، وهي تعمل جميعا في وحدة، أو بمعنى أدق تحت إمرة واحدة، حيث إن جميع الوظائف الجزئية لكل مكون تجتمع في النهاية معا كمحصلة نهائية لعمل جماعي متقن ومحكم ومتناسق، يظهر في النهاية كوظيفة محددة تماما تقوم بها الخلية وفق نوعها و«زمكانها». وهي بذلك تجاري الشكل العام لبرنامجها الوراثي، إذ إن الرسالة الخطية في الجينوم ما هي إلا المجموع الكلي للأجزاء المتناثرة فيه على هيئة جينات محصلتها النهائية هي وظيفة واحدة. والاختلافات بين خلية وأخرى اختلافات بسيطة جدا من حيث التركيب الداخلي لمكوناتها، فلا توجد خلية حيوانية مثلا ليس بها ميتوكوندريا أو ريبوسومات. لكن الاختلاف الحقيقي يكون في داخل النواة، وبالتحديد في المادة الوراثية وأكثر تحديدا في البرنامج الوراثي. وهو ليس اختلافا في ترتيب القواعد الأزوتية أو النيتروجينة أو لنقل الحروف الأزوتية للمادة الوراثية، بقدر ما هو اختلاف في حرية العمل لهذه الحروف، فمثلا توجد ثلاثة بلايين ومائتا ألف حرف للمادة الوراثية، هذه الحروف ـ تقريبا ـ واحدة في كل خلية! لكن الذي يعمل في حرية من هذه الحروف هي الجينات الخاصة بنسيج بعينه Tissue specific (TS) genes [٢٠]. ويقال إنها نحو ١٠٪ من المجموع الكلي للجينات، وهي موجودة في كل خلايا أنسجة الجسد، لكنها تعمل هنا ولا تعمل هناك، وما أدراك ما هناك،

هناك هي لا تمتلك الحرية في العمل، فقد طُلسمت معالمها وثبطت وظيفتها، فإذا التطمت بها الإشارات القادمة للسؤال عن طلب ما، فهي حينئذ صماء لا تسمع، عمياء لا تبصر، خرساء لا تنطق ولا تستجيب؟ فمثلا خلية الأمعاء لها شكل خاص يميزها، هذا الشكل جاء بأمر من البرنامج الوراثي بأن تكون طولية الشكل مثلا، ويكون سطحها ذا خملات وزوائد والتفافات تعمل على زيادة سطح الامتصاص، وداخلها توجد آليات معينة تتعامل مع الطعام الممتص ثم تمريره إلى الخلايا التالية. فكل هذه الخصائص التي جعلتنا نسمي هذه الخلايا بالخلايا المعوية لم تكن لولا الجينات العشرة في المائة الخاصة بالأمعاء، والتي اختيرت للعمل دون غيرها من مجاميع الجينات بفضل الإشارات والمؤثرات البيئية. وبمعنى آخر أنه ليس شكل الخلية هو الذي حدد الجينات العاملة، بيد أن الجينات العاملة هي التي حددت مسبقا الشكل الملائم للنسيج وللوظيفة، والتي بدورها اختيرت مع غيرها من مجاميع الجينات بفضل البيئة. ألم أقل لك إن الجينوم هو ابن شرعي لبيئته. إذن البرنامج هو المُحدد للمظهر والمَخبر، والواقع أن موقع الخلية ومكانها بل وزمانها منذ أن كانت في البويضة المخصبة Zygote هو الذي فرض هذه البرمجة على الدنا، فـ «زمكان» أينشتين هنا ذو أهمية قصوى، ولا يستطيع أحد فصل المكان عن الزمان أبدا. فمنذ التنامي الجنيني المبكر جدا والأحداث المتسلسلة الواقعة للجنين تخطط وتدفع بالخلية المعوية إلى أن تكون ما هي عليه الآن، تدفعها إلى مصيرها الذي يبدو محتوما، وهي في ذلك محدودة بالمكان والزمان والبيئة المحيطة في آن واحد، كما أشرنا من قبل. أي أن تنامي الجنين المبكر جدا وإزاحة الخلايا مع الانقسام، وضع خلية ما في بيئةٍ هي معوية الهوى، وحين اشتم الجينوم رائحة البيئة من حوله تدفعه دفعاً لكي يتخصص إلى خلية معوية، لم يمتلك الاختيار، ولبى نداء التخصص صاغرا، وأصبح خلية معوية البرمجة، ذات زوائد مخملية، وظيفتها امتصاص الغذاء، شكلت مع أخواتها من الخلايا جدار الأمعاء الطويل المتعرج ذا الالتفافات الكثيرة، مُزيدا بذلك من السطح المتعرض للغذاء المهضوم والجاهز للامتصاص. وليس هذا فقط بل إن نوعية الغذاء القادم إلى المعدة منذ الطفولة المبكرة، هو الذي حدد مجموعة الجينات التي يجب

أن تختار وتعمل لكي تعطي المعدة مقومات التكيف مع نوعية وطبيعة الغذاء المناسب. بمعنى أنه لو أن هذه المعدة تنتمي إلى كائنات تهضم اللحوم، عندئذ ينادي مناد بأن: هيا أيتها الجينات المسؤولة عن هضم اللحوم، هيا فكي أيديك وانفضي طلاسم البروتين من فوق ظهورك، وابزغي كالشمس في قلب جينوم غير متخصص يناديك، وقومي بوظيفة إفراز إنزيمات وعصارات هاضمة للحوم. وإن كان الكائن الحي من آكلي النباتات، فإن مجموعة الجينات المسؤولة عن هضم النباتات يجب عليها في الحال أن تفك ما فوق أكتافها من طلاسم، وتنشط لكي تفرز عصارات ومواد خاصة لتكسير السيليولوز والألياف القادمة إليها، كما يجب عليك أيتها الخلايا المعوية أن تغيري من شكلك لكي تلائمي وتستوعبي العشب القادم إليك! وهكذا فإن البيئة هي المحرك الأول لاختيار وعمل الجينات، وإن كانت الأخيرة موجودا منها كل الأنواع بالفعل. إذن كل شيء موجود في الجينوم منذ البداية، نعم كل شيء، وما عليك أيتها البيئة سوى الاختيار، فأنا الدنا في أحشائي كل أشكال البيولوجيا قابعة في شكل خطي كحروف تصنع كلمات، لا يشغلكم كوني موجودة على هيئة تعليمات حرفية منتشرة هنا وهناك كخرجونات Exons، ولكن ما يعنيكم مني هو أن تخبروني - عن طريق المؤثرات والإشارات البيئية والخارجية من حولي - ماذا تريدونني بالضبط أن أكون! نعم، فإن أردتم خلايا بنكرياس كنت كذلك، وإن أردتم خلايا كبد كنت كذلك، وإن أردتم خلايا قلب كنت خلايا قلب، أي نوع من الخلايا أنا أمتلك له الطريقة تماما مثلما تمتلكون أنتم له الطلب والاختيار، ولن يكلفني هذا سوى تشغيل ١٠٪ من جيناتي!

أما الجينات الأخرى والتي تمثل تقريبا ٩٠٪ من الجينوم، فهي تعرف بالجينات المدبرة لشؤون الخلية Housekeeping (HK) genes فهي بمنزلة ربة البيت الماهرة التي تدبر أمر بيت سيدها - والسيد هنا هو جينات التخصص العشرة في المائة - فتحفظ بذلك البيت مفتوحا عامرا بالحركة مليئا بالحياة. ويرى البعض أن الأفضل أن يغير هذا التعريف من الجينات المدبرة لشؤون الخلية إلى جينات الصيانة أو المحافظة على بقاء الخلية Maintenance genes. فهي الجينات المسؤولة عن بقاء الخلية على قيد الحياة، وذلك من خلال المحافظة على استمرارية دورة انقسام الخلية

Cell cycle وليس تنظيف الخلية! وهي أيضا التي تجعل لكل خلية غشاء خلويا وشبكة إندوبلازمية ومتقدات وإنزيمات تنفس وأيض وغيرها من الوظائف الحيوية الأساسية التي لو فقدت منها واحدة لماتت الخلية، لذا فإن هذه الجينات تقريبا محفوظة دائما منذ الماضي السحيق إلى يومنا هذا، وإلى المستقبل القريب والبعيد [٢٠].

هذا هو التركيب الحقيقي للخلية، الجينوم، هذا هو أهم شيء لأي خلية، وباستثناء خلايا الدم الحمراء لا توجد في جسد الإنسان خلية ليس بها جينوم. والخلية الجذعية لها برنامجها الوراثي الخاص جدا، فمثلا لا توجد الطلاسم الموجودة فوق الجينات بالطريقة نفسها التي توجد بها في الخلايا المتخصصة، فعمليات الدمغ الوراثي وصمت الجينات بالشكل الرهيب الذي نراه في الخلايا المتخصصة لا نراه في الخلية الجذعية خاصة الجنينية منها. برنامج وراثي خاص جدا في طريقة عمله، مرن مرونة - وإن شئت فقل لدونة - Plasticity تجعله يعطي كل شيء يطلب منه، غض بض كالعجينة تستطيع أن تشكله كما تريد. هذه الأشياء وغيرها كما سنعرف بالتفصيل جعلت الخلية الجذعية بحق سيدة خلايا الجسد!

هذه إذن الحياة في داخل الخلية أما في خارجها، فالأمر يختلف نسبيا. فالخلايا في ما بينها توجد حياة تشبه تلك التي تدور بالداخل لكن بشكل آخر. ولا عجب إذا قلنا إن الخلايا في ما بينها تتفاهم وتتواصل، بل وتتراحم، مطبقة بذلك أعلى نظريات في الدين والاقتصاد والسياسة! ليس هذا فقط، بل إن بعض الخلايا - كالجذعية مثلا - ذهبت إلى أبعد مما يتصوره عقل بشري مفكر ذكي! حين ساهمت بالنفس والنفيس وانخلعت من موطنها الأصلي انخلاعا، وضحت ببيتها وإخوتها ومعشرها وانتقلت مهاجرة قلبا وقالبا، وذهبت إلى عضو آخر يحتاج إليها ويستغيث بها. ولكي نعلم ما يدور بين الخلايا لابد أن نعلم أنه يوجد بينها فراغ مشغول ببروتينات أهمها يسمى بروتين الموصلات Connexins وآخر يدعى بروتين الرقائق Laminin وهي مواد تشبه في وظيفتها إلى حد كبير الأسمنت الذي يستخدم في لصق وحدات طوب البناء بعضها فوق بعض، لكنه في الوقت نفسه أسمنت حي! يمر فيها شعيرات دموية وتغذية عصبية كي

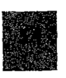


تكتمل منظومة الحياة [٢١]. هناك وسيلة اتصال أخرى بين الخلايا كما ذكرنا من قبل، وهي المستقبلات التي تعلو أسطح الخلايا، وهي تستخدم كقرون استشعار ووسائل اتصال بالبيئة الخارجية للخلية. من الفراغ بين الخلوي تأخذ الخلية العناصر المعدنية كالصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والكلوريد، وبها تفتح الخلية ما على جدارها من بوابات اتصال. وفي الفراغ بين الخلوي نري أيضا الفيتامينات والأحماض الأمينية والدهنية والكربوهيدراتية، وكل المواد الغذائية الأخرى اللازمة لإدارة ماكينة الحياة بالداخل. كما تستقبل وهذا هو المهم أحاسيس الخلايا الأخرى المجاورة، إذ إنها تستقبل إشارة تقول إن هناك في القلب مثلا حدث موت خلايا من القلب نتيجة لجلطة فيه وقصور ما في تغذيته، والإشارة التي نتجت من الخلايا التي أصيبت أو ماتت، مواد كيميائية تنتشر في الدم كي تبلغ جميع خلايا الجسد قاطبة بأن القلب قد حلت به مصيبة وهو يتألم ويستغيث، فهلموا لنجدته. وهنا تحدث تحركات كثيرة وفق نوع الخلية، فعلى سبيل المثال حين تصطدم الإشارة القلبية بخلايا نقّي الدم في العظام، فإن النقي يأمر بإرسال بعض من خلاياه الجذعية المصنعة للدم إلى حيث القلب المعطوب كي تساعد في صدع الجرح وتخفيف الألم. وبمجرد وصولها إلى موقع الحدث تصنع شيئا لا يخطر على بال بشر، إذ تنسلخ من نفسها وذاتها وماهيتها وتتحول - بأمر الجينات - إلى خلايا قلب، ليس هذا فقط، بل تتحول للأنواع المصابة تحديدا كما سنرى في الفصل الخاص بذلك [٢٢]. وهذه المقدرة في الخلايا ما كانت لولا أنها جذعية. ولا نطيل في ذلك فسوف نتعرض لذلك تفصيليا في الفصول المقبلة.

لذا ما نريد أن نخرج به هو أن الخلايا مصانع عملاقة تكمن داخلنا، وتعمل في تعاون تام لا تعرف الفرقة والتنافر، بل تعرف الألفة والتقارب، وكيف لا، وقد خبرت ذلك منذ ملايين السنين، بالضبط منذ أن كانت خلية واحدة وحيدة ضعيفة فقيرة تذروها عوامل الدمار والهلاك، فلم تجد بديلا أحسن من التجاور بعد الفرقة ثم الاتحاد بعد التجاور ثم الاقتران ثم التكاثر. وهذا التعاون وهذا الاتصال في ما بينها قد برمج داخلها في طي دناها فصار منها جزءا لا يتجزأ وكلا لا يتفرق، وهي ما استمدت هذه البرمجة إلا من بيئتها، تلك التي دفعتها دفعا نحو هذه البرمجة التي نراها عليها اليوم.

إذن هذه هي الخلية ـ كما عرفنا ـ كيف كانت وكيف أتت، وعرفنا كيف هي اليوم. اليوم هي ذات شأن آخر فقد علمنا عنها الكثير، لذا نريد أن نعرف تفاصيل تطورها منذ أن كانت خلية واحدة متقدمة جدا وأقصد الزيغوت حتى صارت أنا وأنت وكل إنسان، ترى ما هي قصة تناميها الجنيني؟





3

التنامي الجنيني المبكر
أين تبزغ الخلية الجذعية؟!

لكي يُخلق الجنين لابد من أن تكون هناك بداية، والبداية هنا خلية واحدة، والخلية - حتما - يجب أن تحتوي على نواة، والنواة تحوي داخلها الكنز البشري وسر الحياة الأعظم، إنها تحوي داخلها - وبعيدا عن كل ما يقلق - المادة الوراثية (DNA)، أي أن المادة الوراثية دائما محفوظة في النواة والنواة محفوظة دائما في الخلية، ولا تستمر أو تبقى إحداهما دون الأخرى. وبما أن المادة الوراثية هي سر الحياة، وهي التي ورثناها كابرا عن كابر في ثبات واستمرارية، فإنها يجب أن تأتي إلينا محفوظة آمنة، وتنتقل أيضا من جيل إلى جيل بطريقة آمنة وسليمة وصحيحة بقدر المستطاع. ولضمان عملية الانتقال في سلام والبقاء في أمان، فإن المادة الوراثية جُعلت لا تنتقل من جيل إلى جيل إلا بطريقة فيها معنى الحياة، وبطريقة فيها فعل صنع الحياة عينه. لذا فقد

«المادة الوراثية جُعلت لا تنتقل من جيل إلى جيل إلا بطريقة فيها معنى الحياة، وبطريقة فيها فعل صنع الحياة»

المؤلف

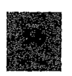


كان لابد لها من أن تنتقل برغبة، ولابد من أن تكون هذه الرغبة شديدة ومحببة حب حاملها للحياة نفسها بل أشد، لذلك كان لابد من أن تنتقل عن طريق اللقاء الجنسي بما فيه وله وعليه من معان للحياة. وما دام هناك لقاء جنسي، إذن لابد - حتما - من وجود تزاوج شرعي أو حتى غير شرعي! المهم هو أن يكون هناك هذا الحدث الذي يتم بين ذكر وأنثى، هذا الحدث الذي من أجله يفقد المرء صوابه لكنه لا يفقد الحياة. ويكون هذا في كل عوالم الكائنات الحية، سواء كان إنسانا أو حيوانا أو حتى نباتا. ولما كانت هذه الحياة شراكة بين زوجين، ولما كانت عملية صنع الحياة ذاتها لا تتم إلا بهما وبينهما، كان لابد أن يشارك كل جانب بنصف ما لديه من مادة وراثية فينتج عن ذلك خلية سوية كاملة متكاملة في مادتها الوراثية تنتمي تماما إلى نوعها، وهو هنا الإنسان أو الحيوان بشكل عام.

لذلك فالحيوان المنوي (الحيمن) الذي ينتجه الرجل لابد من أن يحتوي في نواته نصف المادة الوراثية، أي ٢٣ صبغيا لا نقصان فيها ولا زيادة. وكذلك البويضة التي تنتجها الأنثى، لابد من أن يسكن نواتها نصف المادة الوراثية أي ٢٣ صبغيا أيضا لا نقصان فيها ولا زيادة. وفي حالة زيادة أو نقص أو خلل في نصف المادة الوراثية في أي من الحيوان المنوي أو البويضة، فإن الناتج منهما بعد عملية الإخصاب سوف يكون بويضة ملقحة «جنين» ميت أو بويضة مخصبة تحمل خللا شديدا لجنين، بالتأكيد، غير سليم. أما البويضة الملقحة السليمة فهي التي بها العدد الصبغي ليس فقط ٤٦ صبغيا بل وجميعها سليمة التركيب أيضا. وبذا يكون لدينا البويضة الملقحة وهي الخلية الأولى التي تستطيع أن تبدأ وتواصل مشوارها الطويل المتنامي ذي الانحناءات والتغيرات العديدة والمعقدة.

١ - البويضة الملقحة أو نطفة الأمشاج (Zygote)

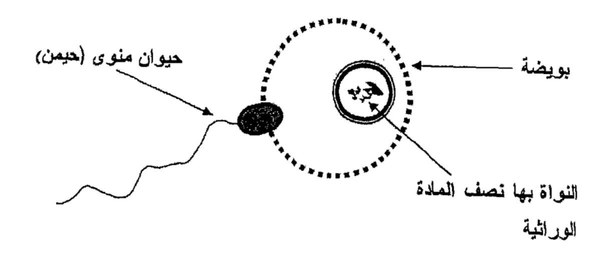
وهي الخلية الأولى للجنين، وهي في الحقيقة خلية جذعية كاملة القدرات Totipotent والتي سوف تأتي منها الخلية الجذعية الجنينية وافرة القدرات Pluripotent، كما ستأتي منها جميع الخلايا الأخرى. ترى كيف تصبح هذه الخلية الفريدة الوحيدة بلايين وبلايين الخلايا عالية التخصص، وعالية التركيب والتعقيد؟ لذا فالأجدر بنا - عزيزي القارئ - أن نذهب سويا في



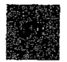
رحلة بيولوجية جزيئية نرى فيها كيف تتكون خلية البويضة الملقحة من اتحاد الحيوان المنوي بالبويضة، وكيف يمتزج أحدهما بالآخر كالعجينة، دون أن يطغى أي منهما على الآخر في رحلة أزلية تنظمها وتديرها وتخرجها الجينات، جينات الخلية.. منها.. فيها!

تعارف في كهوف الرحم

حين يدخل الحيوان المنوي مدفوعا إلى الرحم لا يلوي في طريقه على شيء، يروح بكل ما أوتي من قوة يبحث عن «البويضة» القابعة هناك في كهوف الرحم، محفوظة في قصرها المكنون والذي يعرف بالحزام الشفاف zonna pollucida، ذلك التاج الغليكوبروتيني الذي يحيط بها ليحميها ويبعد عنها كل سوء، كما أنه دليل على عذريتها! يلتقي الحيوان المنوي مع البويضة ويتم بينهما الامتزاج (انظر الشكل ٤). والواقع أن نواة الحيوان المنوي هي فقط التي تنجح في دخول البويضة دون الذيل، عندئذ فإن المادة الوراثية التي تتكون منها الخلية الجديدة الفريدة تحوي نواة البويضة ونواة الحيوان المنوي معا بالإضافة الى المادة الوراثية الموجودة داخل المتقدات الأمومية Mitochondrial DNA بالبويضة. وبعد هذا الاختراق وهذا الامتزاج وانفضاض غشاء البويضة الغليكوبروتيني نمحو عنها لقب بويضة عذراء، ونخلع عليها لقب بويضة ملقحة (Zygote).

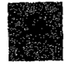


الشكل (٤) يبين اتحاد الحيمن بالبويضة لتكوين البويضة الملقحة (Zygote)



وأصبحت البويضة الآن تمتلك ٤٦ صبغيا بدلا من ٢٣ من قبل، إنها الآن خلية كاملة مثلها مثل خلايا الجسد الذي منه خرجت. وعمتها فرحة عارمة وحق لها ذلك، فقد كانت من قبل ناقصة، وهاهي الآن قد أكملت دورها كله، وأصبحت تحمل داخلها الرسالة كاملة والكتاب الدناوي كله بمفردها. ولديها القدرة الآن على النماء والانقسام حتى تنتج فردا كاملا، وهو الهدف المراد من وراء كل ذلك. وعلى رغم أن البويضة الملقحة أصبح بها الآن طاقم وراثي كامل (٤٦ صبغيا)، فإن هذا الطاقم الوراثي مازال غضا طريا، والجينات لم تزل بعد تتعارف على بعضها. لذا ففي تلك الفترة القصيرة تتولى مكونات سيتوبلازم البويضة الملقحة ـ التي مصدرها الأم بالطبع ـ تتولى دفة الحياة، ومكونات السيتوبلازم عبارة عن منتجات بروتينية عديدة ذات وظائف محددة تكونت بأمر جينات الأم في الماضي القريب والبعيد. هذه المكونات أو البروتينات الأمومية، تبدأ في السيطرة على مجريات الأمور في خلية البويضة الملقحة الفريدة، وتبدأ في إعطاء الإشارات الأولي لأول انقسامات جديدة في الخلية بعد ٢٤ ساعة من عملية الاندماج. فتنقسم إلى خليتين متشابهتين مستديرتين جميلتين، ثم بعد ٧٢ ساعة تنقسم الخليتان إلى أربع خلايا، ثم ثمان ثم ست عشرة، ويعرف الجنين حينئذ بالتوتية، وسوف نتحدث عنها بعد قليل. وتدور عجلة الانقسام إذ لابد لها من أن تدور، ولابد للخلايا أن تنقسم وتنقسم وتكثر وتكثر حتي تشد كل منها أزر الأخرى وتحمي نفسها من اللفظ والطرد، وبذا تحمي نفسها من الموت، وكيف لا وهي التي مهمتها الأساسية صنع الحياة. ويتابع الجنين خطواته الأولى في قناة فالوب ويسمى في نهاية الرحلة تقريبا بكيس الأرومة Blastocyst أو العلقة ـ والتي سنتحدث عنها في حينه أيضا.

لكن ثمة شيء يثير الانتباه إلى خلية البويضة الملقحة، وهي الخلية الأولى التي خرجت منها الخلايا الجديدة، إذ إنها وزعت السيتوبلازم الخاص بها بالتساوي ـ بما فيه من عوامل حياة ونجاة ـ بين خلايا الجنين الجديدة الوليدة، لا فرق على الإطلاق بين خلية وأخرى. ومن الملاحظ أيضا أن هذه الخلايا الوليدة صغيرة الحجم، حيث تساوي كلها مجتمعة نفس حجم خلية البويضة الملقحة منفردة! وهو الشيء الذي يدل على أن خلية البويضة الملقحة



كبيرة الحجم نسبيا، وهذا ما أكده دكتور مارشاك آر Marshak, D. R. وفريقه البحثي في مختبرات كولد سبرنغ هاربر بولاية نيويورك الأمريكية عام ٢٠٠١ [٢٣].

ولا يفوتنا أيضا أن نبين أن الخلايا المنقسمة من البويضة الملقحة وهي في رحلتها من قناة فالوب إلى قرن الرحم، تكون خليتين متطابقتين كل ٣٦ ساعة، ثم تنقسم هاتان الخليتان المتطابقتان بدورهما وتصبحان أربعا والأربع ثمانيا وهكذا. وهي في ذلك خلايا متطابقة تماما، إلى درجة أن كل خلية منها تملك في برنامجها الوراثي قدرات فائقة كاملة Totipotent cells تمكن كلا منها منفردة من إعطاء جنين كامل لو أتيح لها ذلك! والواقع أن هذا ما يحدث بالفعل في حالة التوائم المتطابقة تماما، والتي تنشأ نتيجة تبعثر الخلايا عن بعضها في تلك المرحلة الحرجة من التنامي الجنيني المبكر جدا. بيد أن د. جيلبرت Gilbert, S.F ذكر العام ٢٠٠٠ أنه في معظم الأوقات تكون هذه الخلايا المتطابقة تماما ملتصقة بعضها مع بعض كقطعة واحدة، ثم ينقسم كل منها على حدة - مع وجود تفاوت زمني طفيف في الانقسام بينها - معطية بذلك ثماني أو ست عشرة خلية وهكذا [٢٤]. كما وجد د. جونسون Johnson, M. H وفريقه البحثي أنه حين يصبح عدد خلايا الجنين ثمانيا، فإنها تصبح ملتصقة تماما، ومضغوطة يشد بعضها بعضا فتقوى وتتماسك [٢٥]. وفي الوقت نفسه تريد أن تتواصل وتتحاور فيما بينها ومع من حولها بلغة الخلايا، فتشترك جميعا في تكوين بروتين يتكون من ستة جزيئات من البروتين يسمى Connexins يقبع في المسافات التي تربط الخلايا بعضها ببعض، ويكون عجينة مرنة لتكوين فتحات أو ثغرات بين الخلايا، هي أشبه بالنوافذ تنظر منها الخلايا بعضها إلى بعض، كي تؤنس وحدتها وتتواصل عن طريقها وتتعاون حتى تستطيع مقاومة الأعباء القادمة المكلفة بها بعد ذلك. ومن خلال هذه الفتحات بين الخلايا تبدأ اللغة التي تفهمها الخلايا في الشروع، حيث تمر أيونات من خلية إلى أخرى والعكس، وكذلك جزيئات البروتين حاملة معها رسالة ما أو وظيفة ما، وكذا غيرها من إشارات وواسمات تحتاج إليها الخلايا حتى تنمو وتنقسم وتتمايز وتتخصص وتكون في النهاية جنينا كاملا [٢٦].

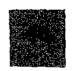
ترى ما هو الوضع الفراغي الذي يأخذه الجنين في رحم الأم لكي ينمو وتنمو خلاياه في توافق هندسي بمقاسات دقيقة (بالمايكرون) وانسجام من دون نفور أو خصام؟ أو بمعنى آخر، ما الوضع الصحيح للمحاور التي يتخذها الجنين خاصة المحور «الأمامي ـ الخلفي» Anterior - Posterior Axis ومتى يبدأ في الحدوث؟

يقول د. بيدنغتون أس .Beddington, R. S أنه وجد في اختباراته على الفأر أن المحور الأمامي ـ الخلفي، يتم في المراحل المبكرة جدا في حياة الجنين. وهي مرحلة حرجة للغاية، فاتجاهات الجنين مهمة لتشكيل خلاياه وأعضائه، وهي تمثل مشكلة غاية في الأهمية في عملية التلقيح الصناعي في المختبر، إذ يصطدم الباحثون بهذه المشكلة دائما [٢٧].

إذن، إتمام تحديد المحور الأمامي ـ الخلفي مهم للغاية في مسيرة تنامي الجنين بشكل طبيعي، وذلك لأن تحديد هذا الوضع الصحيح يساعد جسد الجنين في السير على الخريطة الوراثية المرسومة له في البرنامج الوراثي لخلاياه، حتى يكتمل نموه بشكل طبيعي مؤثرا بذلك ومتأثرا ببيئتيه الداخلية والخارجية التي هو فيها! وهذه النقطة بالذات تلقي الضوء على الموازين العليا التي وضعها الله سبحانه وتعالى، حيث إن هذا الجنين الذي لا يرى إلا بالمجهر، يتأثر تأثرا واضحا بالكون من حوله لأنه جزء منه، ويتأثر كذلك بدوران الأرض والقمر والشمس، كما أن جاذبية الأرض والقمر لهما تأثير فيه وفي تشكيله الخلوي!

بأمر الجينات

والقصة كلها، السابق منها واللاحق، تتم بأمر الجينات، فالمايسترو الخفي الذي لا نراه في عالمنا المحسوس، والذي يقود هذا التنامي في المراحل المبكرة والمتأخرة من التطور الجنيني وما بعد الجنيني لكي يكون لدينا مائة تريليون خلية، هو الجينات. ولابد أن نتذكر معا أن هذه الجينات مطويات داخل جزيء الدنا القابع هناك في قلب نواة البويضة الملقحة، جنبا إلى جنب مع جينات خلايا جدار رحم الأم، هذه الجينات في كل منهما هي المسؤولة مسؤولية تامة عن قيادة التنامي الجنيني، والمضي به قدما نحو تكوين إنسان كامل. والموضوع كله في النهاية يرجع إلى كبح Turn off جينات معينة تعمل بقدر معلوم وتنشيط Turn on جينات أخرى في عملية تباديل وتوافيق تتم في



انسجام تام محكم، معتمدة في ذلك على ما أحدثته من أثر وعلى ما تركته من بصمات خلفها ماثلة حية في الخلية أو ماثلة وقائمة في كل الجنين. بمعنى أن جينا معينا مثلا يأمر ببناء جزء من غشاء الخلية ثم يتوقف ويصبح غير فعال مادام أنهى المهمة الموكل بها، عندئذ وعندئذ فقط يبدأ عمل جين آخر، وهذا الجين ما كان له أن يعمل إلا حين رأى أثرا قد خُلفَ أمامه وأن الغشاء هاهو بدأ يظهر، عندئذ يتدخل ويعبر عن نفسه ويقوم بأداء الجزء الموكل به من عمل. مثل إضافة بروتين معين، أو ما شابه ذلك من عمل حيوي مهم، من دونه يكون هناك خلل وعيب في الخلية. ولنضرب مثلا كي نفهم ذلك، فأنت تنظر إلى أصابع كف يدك الخمس متسائلا ما الذي جعل أصابعك منفصلة إلى خمس وغير متصلة؟ هناك جينات تعمل ثم فجأة تقف، وهذه الوقفة مبرمجة مسبقا بما يعرف بالموت المبرمج للخلايا Apoptosis التي لو استمرت في الانقسام ما كان هناك فاصل بين إصبع وآخر ولبدت أصابع اليد الخمس كخف الجمل! كل ذلك يتم - كما قلنا - بناء على البرنامج الوراثي الموزع في طيات جزيء الدنا في الخلايا الناشئة وهي بدورها استمدته من الخلية الملقحة. بيد أن العملية ليست فقط تكوين خلايا جديدة، لكن هناك خلايا كانت جديدة أمس وأصبحت قديمة اليوم وغير مرغوب فيها ويجب أن تموت، وكله كما قلنا بأمر الجينات.

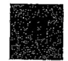
ها هي الخلايا قليلة العدد تمضي الآن إلى الأمام - دون رجعة - في طريق الازدياد حيث تتراكم تراكما هندسيا ذا معنى خَلقي مدهش، والجينات تتناوب العمل عليها كما يتناوب البناؤون في تشييد بناء عظيم، وهل هناك أعظم من بناء إنسان، العجيب أن كل هذا يتم داخلنا في سهولة ويسر دون أن ندري.

أيها القارئ العزيز الآن وصل عدد خلايا الجنين إلى ثماني خلايا تقريبا وقد سميت بالتوتي Morula.

٢ - التوتية (Morula)

رحلة الوصول إلى الخلية الجذعية الجنينية

حين يصل عدد خلايا الجنين إلى ثماني خلايا، غالبا يكون هذا في اليوم الثالث من الإخصاب أو بعد ٧٢ ساعة، يسمى الجنين - كما أشرنا من قبل - بالتوتية - فهي تشبه ثمرة التوت. وفي اليوم الرابع تبدو خلايا الجنين ملتصقة



ومضغوطة بعضها إلى جانب بعض وقد تكاثر عددها، وفي اليوم الخامس يكتمل تجويف كيس الأرومة Blastocoel، ويستدل على وجود هذه المرحلة في جنين الفأر، حين تنقسم الخلايا الخارجية للتوتية وتعطي ما يعرف بالخلايا الخارجية Trophoectoderm، وهي خلايا تقع على الحافة الخارجية للتوتية، بينما الخلايا الداخلية منها تعطي ما يعرف بالكتلة الخلوية الداخلية Inner Cell Mass، وهذا ما بينه دكتور جيلبرت Gilbert, S.F العام ٢٠٠٠ في كتابه عن التنامي الجنيني [٢٥]. ويجب أن نتنبه لخلايا هذه الطبقة - خلايا الكتلة الداخلية - لأن خليتنا الجذعية الجنينية الثمينة سوف تأتي من بينها وذلك في المختبر. ومما هو جدير ذكره أن د. جونسون Johnson, M. H. العام ١٩٩٦ وفريقه البحثي، أوضحوا أن انقسام التوتية إلى خلايا داخلية وخلايا خارجية يتم نتيجة لما تتميز به التوتية من قطبية. فالخلايا الخارجية من التوتية تمثل الجزء القطبي، أما خلايا الكتلة الداخلية فهي تمثل الجزء اللاقطبي. ومن تنامي وتطور هذه الخلايا المكونة للتوتية تنتج خلايا مختلفة ومتمايزة وهنا يسمى الجنين بالأرومة Blastocyst والتي سوف نتناولها بالتفصيل بعد قليل كمرحلة مبكرة من مراحل تنامي الجنين.

الطريق إلى الخلية الجذعية الجنينية

والخلايا الخارجية للأرومة Trophoectodermal cells والتي سيبلغ عددها ٥٣ خلية - سوف تتمايز لتعطي المشيمة، أما خلايا الكتلة الخلوية الداخلية - والتي سيبلغ عددها خمس خلايا فقط والتي منها ستخرج الخلية الجذعية الجنينية - فهي تعطي جميع أنسجة الجنين وكذا كيس المح Yolk sac, Amnion, Allantois، وهي أنسجة مدعمة لنمو الجنين وحمايته.

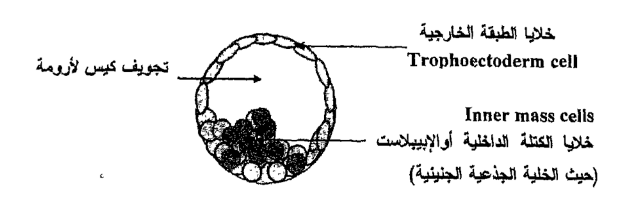
ومرة ثانية وثالثة ودائما تخبرنا الخلايا الجنينية الأولى أنها لابد - وحتما - أن تتعاون معا في فريق عمل واحد. إذ لا تستطيع خلية واحدة أن تقوم بكل شيء بمفردها. فأبدا أبدا لا يمكن أن تحتوي خلية واحدة في طاقمها الوراثي على جميع الجينات عاملة في الوقت نفسه، أي كل البرامج، وإلا لما كان هناك داع لوضع برنامج وراثي في كل خلية من الأصل ومنذ البداية. إذ كان من الأسهل وضع برنامج وراثي لخلية واحدة ثم تقوم هذه الخلية عن طريق برنامجها الوراثي العامل بقيادة جميع خلايا الجسد تحت إمرتها، كما حدث



مع الخلية الجذعية المنشئة للدم Hematopoietic Stem Cell المكونة لجميع خلايا الدم، فكما نعرف أنه ليس هناك برنامج وراثي في خلايا الدم الحمراء، ذلك أن الجميع يأتي من خلية واحدة أم وهي الخلية الجذعية المنشئة للدم كما قلنا، والتي توجد في نقي العظام. بينما الأمر يختلف في حالة كرات الدم البيضاء التي تحتوي على برنامج وراثي خاص بها، وذلك لأنها موكلة بوظائف أخرى فرضها التطور، كإنتاج الأجسام المضادة ذات الأهمية الكبرى في جهاز المناعة. إنه تسلسل وظيفي محكم يعتمد بعضه على بعض اعتمادا كليا بل من غير هذا التسلسل الوظيفي لا تعمل الخلية ثم تموت ويموت معها الجنين. إذن لابد من التعاون، كما أشرنا من قبل ، وهذا ما يحدث بين خلايا من الطبقة الخارجية في كيس الأرومة وبين خلايا الكتلة الخلوية الداخلية منها، وهذا ما أوضحه د. نيكولز جيه .Nichols, J وفريقه البحثي العام ١٩٩٨، حين بين أن خلايا الكتلة الخلوية الداخلية في الجنين، تقوم بالمحافظة على قدرة خلايا الطبقة الخارجية على الانقسام، وفي المقابل تقوم خلايا الطبقة الخارجية بدعم عملية نمو وتطور خلايا الكتلة الداخلية (٢٨). وقد فسر كل من د. تانكا Tanka, S وفريقه البحثي في العام ١٩٩٨ وكذا د. كوناث .Kunath, T بمختبر كولد سبرينغ هاربور بولاية نيويورك الأمريكية العام ٢٠٠١، فسروا هذا التعاون المتبادل بأن خلايا الكتلة الخلوية الداخلية تفرز جزيئات تعمل كإشارات مساعدة في عملية نمو الجنين، وذلك من خلال تأثيرها في أنواع أخرى من خلايا الجنين. مثال ذلك يوجد عامل نمو خاص بخلايا الجلد الأولية Fibroblast growth factor -4 (FGF-4)، يساعد تنظيم عملية تمايز خلايا الطبقة الخارجية. وهكذا وعلى طريقة تبادل المصالح والمنفعة بين الدول، يجري التعاون بين الخلايا، فالهدف العام لخلايا الجسد هو البناء والحفاظ على الحياة وأداء الرسالة. وقد يفسر لنا هذا التعاون بين خلايا الكتلة الخلوية الداخلية للأرومة وما تفرزه من مواد نمو، وبين خلايا الطبقة الخارجية Trophoectoderm وما تقدمه من دعم لخلايا الكتلة الداخلية، قد يفسر لنا هذا سبب فشل نمو الخلايا الجذعية الجنينية كي تعطي جنينا داخل المختبر في طبق أو مستنبت، وذلك نتيجة لغياب خلايا الطبقة الخارجية وكذلك لغياب البيئة ثلاثية الأبعاد المحيطة بالخلايا في الأنبوبة (٢٩-٣٢). وسوف نتناول بشيء من التفصيل أثر ذلك في خصائص الخلية الجذعية في الفصل المقبل.

بقي أن نذكر أن خلايا الإبيبلاست سوف تتمايز فيما بعد في بداية الأسبوع الثالث تقريبا حتى تدخل مرحلة المَعيد وهي في نهاية الأسبوع الثالث، والتي منها تبدأ عملية تشكيل واضحة للمعى وغيرها من بدايات الأعضاء [٣٣].

٣ـ كيس الأرومة (العلقة) Blastocyst



الشكل (٥) يوضح طور الأرومة (العلقة) حيث خلايا الكتلة الخلوية الداخلية والتي منها تخرج الخلايا الجذعية الجنينية

عودة على بدء لابد منها، نحن الآن في اليوم الرابع إلى الخامس من رحلة الجنين (الأرومة) المنقسم في طريقه من قناة فالوب إلى موقعه الأخير كي يعلق أخيرا بجدار الرحم، وقد وصل عدد خلايا الأرومة تقريبا نحو ٥٨ ـ ٦٠ خلية، وقيل إنها في اليوم السادس يصل تعداد ساكنيها من خلايا ثمينة حوالي ١٢٠ خلية، (انظر الشكل ٥). والأرومة هي بيت القصيد في عملية التنامي الجنيني، فهي ليست فقط أول تشكل وتحور حقيقي للبويضة الملقحة، لكنها أيضا يحدث فيها التخصص الخلوي والتخصص النوعي للخلايا، وذلك لاحتوائها على الطبقات أو الوريقات الجنينية الجرثومية الثلاث والتي أشرنا إليها من قبل. ولقد أوضح د. فونغ .Fong, C. Y وفريقه البحثي العام ١٩٩٨ أن الأرومة تكون في اليوم الخامس إلى السادس في مراحل التنامي الجنيني للإنسان، وفي اليوم الثالث في الفأر [٣٤]. حيث ينمو للجنين تجويف مملوء بسائل مائي أفرزته الخلايا الخارجية للأرومة Trophoectodermal cells، وفي اليومين ٦ و٧ من



عملية التنامي الجنيني في الإنسان وهو ما يقابله في الفأر اليوم الرابع من عملية التنامي الجنيني تصل فيه الأرومة إلى الرحم، ولكنها لم تزرع بعد في جدار الرحم. وهو ما يوضح اعتماد الجنين المتنامي على الجينوم الخاص بخلاياه فقط حتى تلك اللحظة. فهو لم يزرع بعد بين خلايا رحم الأم، وبالتالي أثر جينات خلايا الأم لم يستغل بعد، وهذا ما سوف يتم في موعده بقدر ومقدار وفي دقة بالغة. على كل حال ما زالت الأرومة في الرحم تبحث عن كوة في جدار الرحم تعلق بها تؤويها وتحميها. وبينما هي في ما هي فيه يحدث أن تخرج من الغشاء الغليكوبروتيني Zonna pollucida، تماما مثلما يفقس الجنين ويخرج من البيضة. والواقع أن هذا الغشاء كان لابد له أن ينتهي دوره عند هذا الحد وفي هذا الموقع في الرحم، إذ إنه أدى ما أوكل إليه من وظيفة، فهو الذي منع حدوث انغراس الأرومة ـ خلال مشوارها الطويل ـ في قناة المبيض أو في قرن الرحم في الأيام السابقة، معطيا بذلك فرصة لعدة انقسامات تتم قبل الانغراس، ومعطيا فرصة للتوتية كي تزرع في المكان الصحيح من الرحم، وغالبا يكون الانغراس ما بين اليوم الثامن إلى العاشر منذ عملية الإخصاب.

موعد انغراس الأرومة في داخل جدار الرحم

أشرقت شمس يوم جديد، وها هي الزوجة لا تدري ما يدور داخل رحمها. وها هي لا تدري أن داخلها جنينا بات يمد اذرعا بخلاياه إلى خلاياها ليصبح قطعة منها وتصبح هي قطعة منه! فها هي الأرومة وقد خطت في بداية أسبوعها الثاني وهي تشرع في محاولة الانغراس في تربة الرحم الطيبة والمعدة والمجهزة لهذه الزراعة. لقد حُرثت ارض جدار الرحم ورويت بدماء الأم وأعدت لاستقبال أعظم حدث وتهيأت في أبهى وأجمل حال لاستقبال جنين يود البقاء والحياة بتعليمات من جيناته وجينات أمه وبأمر الله من قبل ومن بعد. فلا تلبث هذه الخلايا ـ بما فيها من دنا ـ أن تمد أذرعا منها وتتشعب داخل جدار رحم الأم وتصبح جزءا منه وفيه فتأخذ منه وتعطيه. تأخذ منه البقاء والاستمرارية في مكانها الجديد، فهي حديثة عهد بالبقاء لم تتعلمه ولم تعهده من قبل، فلابد لها أن تنمو بالتعلم والتقليد والخبرة حتى تخبر وتتقن فن البقاء. وتعطيه معنى الحياة، فهذا الرحم الآن قد شعر بأن مادة وراثية حية جديدة قد دبت داخله، وها هي تترعرع وتنمو وتتقسم لتكثر وتزداد، وكلما ازدادت شعر ذلك الرحم بها،

وكلما كبرت شعر بالحياة الحقيقية التي من أجلها كان ومن أجلها خلق وأُعد، إنه الآن حياة تحوي حياة. ولما كانت الحياة الواحدة ذات قيمة عظيمة وحكمة بليغة، فإن الحياتين معا الآن باتتا أثمن وأغلى شيء في الوجود، إنه إحساس الأم بعدما شعرت أنها سوف تصبح أما، إحساس آخر مُطرب وشعور آخر سام ذو معنيين مزدوجين ازدواج الحياة - في تلك اللحظة ـ ذاتها. أي شعور بالفخر ذاك الذي يتملك صاحبة ذلك الرحم وهي التي سوف تخرج من حياتها حياة أخرى، ألا يحق لها أن تتدلل وتتمنع لتغلو أكثر وأكثر؟ ألا يحق لها أن تفخر بأنها كائن واحد ذو حياتين معا؟! هل هناك بعد هذه الحياة حياة؟! من بعض القواعد النيتروجينية وبعض العناصر الكيميائية الأخرى تخرج حياة! سيمفونية تعزف بإتقان وجمال، عازفوها هم خلايا الأم والجنين، وآلاتها هي البروتينات والكربوهيدرات، ونوتتها هي الجينات، وصوتها الجميل هو صنع الشكل المجسم ثلاثي الأبعاد للجنين النامي المتنامي، ومصدر المتعة والطرب يأتي بعد تسعة أشهر في صورة طفل صغير، يملأ الدنيا فرحا ومرحا وأملا ويعطي للحياة قيمة وحلاوة! يا له من عزف طويل، أوله لذة وأوسطه تعب وعظة وعبرة وآخره طفل جميل يحمل داخله قصة البشر كاملة!

في قلب الرحم تحدث للجنين تغيرات عديدة

لقد دخل الجنين المبكر أو الأرومة الآن في مرحلة أخرى، وأصبح لديه متطلبات من الغذاء والشراب يحتاج إليها، وبدأ طاقمه الوراثي الكامن هنا في خلاياه يأخذ منحنيات أخرى. فهذه جينات توقفت عن العمل وأخرى شرعت تعمل مؤدية الوظائف الموكل إليها القيام بها، وحدثت تغيرات فسيولوجية وأخرى بيوكيميائية جديدة على الأم وعلى الجنين، والذي بدأت خلاياه تنقسم أكثر وأكثر وتتمايز أكثر وأكثر إلى خلايا أكثر تخصصا وأكثر تعقيدا. فقبل مراحل الانقسام الأولي للجنين ـ كما ذكر Gardner, R. L. العام ١٩٩٧ ـ كان مصدر الطاقة اللازمة لحياة هذه الخلايا هو الأحماض الأمينية Pyruvate, Lactate، أما بعد تكون خلايا التوتية، فمصدر الطاقة هو الغلوكوز Glucose، وعما قريب سوف تعتمد خلايا الجنين النشطة والمفعمة بالحيوية والمتوثبة للعمل، سوف تعتمد أيضا على الغلوكوز كمصدر طاقة لازم وضروري لإتمام التفاعلات البيوكيميائية في الخلية [٣٢]. لذلك سنرى أن الغلوكوز هو مصدر

الطاقة أيضا في مرحلة الأرومة، فكما ذكر الدكتور كاريانوبولوس Carayannopoulos, M.O. وفريقه البحثي العام ٢٠٠٠ أنه يوجد جزيء يقوم بنقل الغلوكوز إلى داخل الخلية يسمى غلوت ٨ Glut 8 وهو عامل للنمو يشبه الأنسولين ـ ١، ومما هو جدير بالإشارة إليه ذلك التناغم والتوافق الفائقان المدهشان بين هذه الجزيئات والأحداث التي يتحدد ظهورها ويرتبط بعمر الخلية، فمثلا ظهور البروتين الناقل للغلوكوز Glut 8 يتوافق مع ظهور واسمات أو مستقبلات للأنسولين، وهو المطلوب تماما في هذه المرحلة التي تشتعل فيها كل خلايا الجنين بالنمو والانقسام والميل إلى التمايز، وتزدحم فيها التفاعلات العديدة والمختلفة، ولا يكون ذلك إلا بالطاقة والتي مصدرها هو الغلوكوز، إذن فلابد للغلوكوز من دخول الخلية، ومعروف أن هذا لا يتم إلا في وجود بروتين شبيه بالأنسولين [٣٥].

وهنا وقفة لابد منها، ففي هذه المرحلة من عمر الأرومة، وبالتحديد بين اليومين ٥ و٧ في الإنسان واليوم الرابع في الفأر، تكون الخلايا الجذعية الجنينية والقابعة في الكتلة الخلوية الداخلية، تكون في أوج نشاطها، وقد شمر برنامجها الوراثي عن درره وعن مقدرته على الانقسام وإعطاء جميع أنواع خلايا الطبقات الجنينية الثلاث الجرثومية من دون استثناء.

إلا أن الأم التي كانت لا تشعر بما يدور داخل جسدها، إذا بها اليوم تحس برغبة ملحة في ترجيع ما في جوفها، وفجأة تحول الإحساس إلى اعتصارات شديدة دائرية كالحزام الضيق يمسك بمجمع عضلات بطنها ويضربها ضربا قاسيا في حركة موجية متصاعدة، وشيء ما يود أن يسحب - من دون رحمة - ما بداخلها إلى أعلى، وبوادر مر في حلقها وفي فمها، فهرعت نحو دورة المياه، فدفعت معدتها كل ما بداخلها دفعا إلى أعلى، فانتفخت أوداجها وصُك سمعها وزاد الضغط على عينيها فاتسعت ودمعت، وفغر فمها إلى أقصاه فعلمت عندئذ طعم الموت، ولفظت ما بفمها من رَجُوع ومرارة، وعندئذ ذاقت طعم الحياة وظفرت بالنجاة، ثم هدأت واستكانت برهة. فهي لا تدري أن السبب في ذلك هو إفرازات قد وصلت إلى دمها، وذلك نتيجة انغراس الأرومة في جسدها الذي احتسبه شيئا غريبا عنه فراح ينتج ضده أجساما مضادة بدأت تعكر هدوء وصفاء دم الأم، على رغم ما تحمله لها من نبأ سعيد.

كيفية تكوين المشيمة

لدينا الآن خلايا Trophoblast والتي مصدرها طبقة Trophoectoderm، وهي كما علمنا خلايا الطبقة الخارجية للأرومة، هذه الخلايا تبدأ (بعد عملية انغراس الأرومة في جدار الرحم) في مهاجمة الخلايا الظهارية Epithelial cells المبطنة لجدار الرحم، وتكون مع هذه الخلايا أنسجة خاصة عديدة الأنوية، والتي بدورها تكون تجاويف وكهوفا داخل جدار الرحم، ثم لا تلبث بعد اليوم العاشر إلى الحادي عشر أن تُمد بأوعية دموية من الأم، ويكون هذا الاتحاد بعد ذلك ما يعرف بالمشيمة Placenta، وكما قلنا من قبل وسوف نقول دائما أن الأمر كله موكل إلى الجينات الموجودة في الخلايا. وذكر بعض العلماء مثل د. جاليموت Guillemot, F. وفريقه البحثي وغيرهم، من خلال ما أجروه من أبحاث على الفئران، أن الخلايا المكونة للمشيمة مثل خلايا Trophoblast يبدأ يعمل بها جين يسمى ماش ٢ Mash 2، وهذا الجين يعبر عنه في هذه الخلايا بمجرد انغراس الأرومة في جدار رحم الأم، فقد حان الوقت لكي تعمل وتشارك. وفي حال عدم نشاط هذا الجين أو وجود طفرة به أو وجود طفرة بالتتابعات المكونة للعناصر التنظيمية له، فإن هذا الجين لا يعمل وبالتالي يحدث الإجهاض، ويعرف أنه إجهاض مبكر جدا وأحيانا كثيرة لا تشعر به الأم [٣٦، ٣٧].

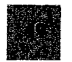
٤ ـ مرحلة المَعِيد (المضغة) Gastrula

تملك الزوج القلق حينما تكرر من زوجته إفراغ كل ما في جوفها، فقد بات جريانها إلى دورة المياه شيئا مألوفا ظننا منها أن شيئا ما في معدتها ليس على ما يرام، بيد أنها لا تخرج من جوفها شيئا يذكر أو ذا بال. كانت الأجسام المضادة التي أفرزها جسد الأم احتجاجا على ما زرع فيه من جسد يعتبره غريبا، هي السبب في هذا الترجيع، كما ذكرنا من قبل، فبدأت الأم تشعر بأن الأمر قد يكون بوادر حمل، مما أسعدها وأسعد الزوج رغم ما تعانيه من مضايقات. لذا كان لابد من الذهاب إلى الطبيب، وكان ذلك في بداية الأسبوع الثالث، وبينما هي في طريقها إلى الطبيب كان يحدث داخل الرحم تغيرات وانقسامات داخل خلايا الجنين، ذلك المتشبث بالأم رغبة منه في البقاء على قيد الحياة وخوفا من اللفظ خارج بيته المكين. وأهم ما يميز الجنين في هذه المرحلة من التطور البنائي له، هو شروع خلايا Epiblast في التمايز - وهي للتذكرة نستطيع استنباتها في المختبر كخلايا



جذعية جنينية - وفي خلال أيام قليلة وبنهاية الأسبوع الثالث للحمل، تكون جميع خلايا الإبيبلاست قد تمايزت إلى الطبقات الثلاث الجرثومية الجنينية أو الأولية وهي الإيكتوديرم والميزوديرم والإنبدوديرم. وتكون هذه هي البدايات لتكوين المَعيد أو المضغة Gastrula. بيد أننا لابد أن نشير هنا إلى الخلايا الجرثومية الأولية Primordial Germ Cells، وهي خلايا تتكون قبل مرحلة المعيد وبالتحديد في مرحلة تكوين الخيط البدائي Primitive steak هذه الخلايا تنتج من المنطقة المتاخمة Proximal Region لخلايا الإبيبلاست Epiblast ثم تظل هذه الخلايا الجرثومية الأولية بعيدة عن بقية خلايا الجنين العادية، بمعنى أنها تتجنب بذلك الوقوع تحت تأثير العوامل والأحداث التي تجعل خلايا الجنين المختلفة تتمايز إلى خلايا متخصصة. فهي لا ترغب في هذا التخصص على الإطلاق! فهي منذ البداية عرفت طريقها واعتزلت الجسد وخلاياه طمعا في نفع الجسد بها في المستقبل، تماما كما يعتزل العابد الورع الناس والحياة طمعا في حياة أخرى طويلة أفضل وأنفع! كما أن الخلايا الأولية الجرثومية دائما يعبر فيها عن جينات معينة تجعلها تنقسم من دون أن تتمايز، مثال: جين يسمى اوكت٤ Oct-4، ثم ترحل الخلايا الجرثومة الأولية بعد ذلك إلى الحافة التناسلية Genital Ridge والتي تعطي بعد ذلك الخصية في الرجل والمبايض في الأنثى، كل حسب نوع الصبغي الجنسي به [٣٨]. وقد يوفر منها جزء يعمل كخلايا جذعية جنينية عند حاجة الجسد إليها كما سنرى في الفصول المقبلة.

وبشكل عام فإن عملية تكوين المعيد Gastrulation تبدأ في الإنسان من اليوم الرابع عشر إلى اليوم السادس عشر، بينما في الفأر في اليوم السادس تقريبا. وتنتهي هذه العملية بتكون الطبقات الثلاث الجرثومية (الإيكتوديرم والميزوديرم والإندوديرم) والمميزة لطور المَعيد أو المضغة. ثم تتمايز هذه الطبقات إلى أنسجة وأعضاء بفضل تنظيم التعبير الجيني للطاقم الوراثي الخاص بخلايا كل طبقة. ومع بداية التمايز وبداية تكون الخلايا الجديدة تبدأ جينات تعمل وأخرى تغلق فلا تعمل حتى وقت معلوم أو لا تعمل على الإطلاق، وجينات تعمل في وقت محدد حينما يظهر نوع من خلايا معينة في بيئة معينة وظروف زمانية ومكانية معينة، وبيئة ذات أبعاد ثلاثية تؤثر بشكل معين في جين قابع هناك بعيدا في قلب نواة كل خلية، فتجده ينتفض وينزع من فوقه البروتين المطلسم لمعالمه والمثبط لنشاطه فيعمل في هذه الخلية ولا يعمل في تلك، رغم أن المؤثر واحد لكن البرنامج الوراثي يستجيب بشكل مختلف.



وأوضح د. جيلبرت في كتابه عن بيولوجيا التنامي العام ٢٠٠٠ أن الطبقات الثلاث تتمايز إلى أنواع متخصصة من الخلايا كما يلي:

١- طبقة الإيكتوديرم أو الطبقة الجنينية الخارجية سوف تعطي: خلايا الجهاز العصبي المركزي والطرفي، القرنية وعدسة العين ، الغدة النخامية، والغدة الكظرية (جزء منها يعرف اللب) وكذلك خلايا الأنبوبة العصبية Neural Tube والخلايا الظهارية المبطنة للفم وللتجاويف الأنفية وللقنوات الشرجية.

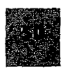
٢- طبقة الميزوديرم أو الطبقة الجنينية الوسطى سوف تعطي: عضلات القلب، الكلية، الحالبان والأعضاء الجنسية والعضلات الهيكلية والعضلات الملساء، ونقي العظام والدم والدهن والعظام والغضاريف وبعض الأنسجة الضامرة التي تبطن تجاويف الجسد.

٣- طبقة الإندوديرم أو الطبقة الجنينية الداخلية سوف تعطي: الخلايا المبطنة للمعى والقناة الهضمية، والخلايا الظهارية المبطنة للجهاز التنفسي، والكبد والغدة الدرقية وجار الدرقية، والطحال، والبنكرياس، والخلايا الظهارية المبطنة للقنوات التناسلية وللمثانة البولية.

وفي الأشهر السبعة إلى التسعة يُبنى جسد الكائن حتى يكتمل تماما في شكله النهائي. وها هي الأم تلد طفلا جميلا يملأ الدنيا مرحا وضجيجا، من دون أن تدري هي وطفلها ما تم وما يتم وما سيتم من عمليات معقدة، فسبحان أحسن الخالقين.

من خلال كل هذه الرحلة التطورية للجنين النامي والمتنامي، والتي كان لابد منها، علمنا أين ومتى، وكيف نحدد الخلية الجذعية الجنينية لكي تمتد إليها الأيدي لتقطفها؟





4

الخلايا الجذعية

والآن قد وصلت الخلية الأولى الزيغوت، من خلال مراحل التنامي الجنيني المختلفة والمتتابعة. وصلت إلى جنين كامل لديه القدرة الكاملة على مواصلة المشوار الطويل حتى الولادة. بيد أننا مضطرون إلى أن نخترق مبكرا جدا - وتحديدا في اليوم الخامس من عمر الجنين - هذه المراحل المسلسلة، والولوج إلى مرحلة معينة من حيث الزمان والمكان، حتى نمسك عندها بالخليةالجذعية الجنينية Embryonic Stem Cell. والخلية الجذعية - بشكل عام - خلية غير متمايزة Undifferentiated، أي غير متخصصة، لها صفات خاصة جدا تميزها عن جميع الخلايا الأخرى، ولديها - في المختبر - القدرة على الانقسام باستمرار لتجديد نفسها، كما أنها تتميز بمقدرتها على إعطاء جميع الأنواع الأخرى من الخلايا المتخصصة، التي تختلف تماما عنها في الشكل والوظيفة، والتي مصدرها الطبقات الجرثومية الجنينية الثلاث، وذلك حين تتوافر لها العوامل والمؤثرات التي تحفزها وتحثها على ذلك. مثال ذلك قدرتها على التحول والتمايز إلى خلايا القلب أو

«البعض أسماها الخلية السحرية»

المؤلف



الخلايا العصبية أو خلايا الجلد أو خلايا الكبد، وهكذا. بيد أنها لا تشارك في تكوين الأغشية الخارجية للجنين أو في تكوين المشيمة placenta، لذلك فإن هذه القدرة على التكاثر المستمر من دون أن تتمايز، وكذا القدرة على التحول أو التمايز إلى أنواع أخرى من الخلايا المتخصصة، تمنحان هذه الخلية صفة التفرد والتميز، وتجعلانها بحق درة الخلايا، حتى أن البعض أسماها بالخلية السحرية The magic cell.

لكن لمعرفة كيفية التحول إلى هذه النوعية من الخلايا الجذعية، لابد لنا من استحضار ما عُرض في الفصل السابق عن الخلية المخصبة الأولى، وما تمتلكه من مقدرة كاملة على إعطاء جنين كامل تماما. لذلك سميت هذه الخلية المخصبة الوحيدة بالخلية الجذعية كاملة القدرات Totipotent. ونستطيع أن نجمل كيفية نشوء خلايا الجسد بما فيها الخلايا الجذعية وتطورها في الشكل التالي (٦).

الخلية الملقحة أو الخلايا الأولى منها، وهي خلايا جذعية كاملة Totipotent، قادرة على إعطاء جنين كامل

خلايا جذعية جنينية وافرة القدرات Pluripotent تنقسم لتعطي نفسها ثم تعطي جميع الخلايا المتخصصة

خلية جذعية بالغة متعددة القدرات Multipotent جاءت في واقع الأمر ـ وبطريقة غير مباشرة ـ من خلية جذعية وافرة القدرات، وهي مستقبلا تعطي نفسها وتعطي خلايا متخصصة بالغة طبقا لنوع النسيج

خلايا متخصصة: قلب، جلد، مخ، رئة، شعرة... إلخ، وهي خلايا بالغة أحادية القدرة Unipotent

الشكل (٦) يوضح عملية نشوء خلايا الجسد من البويضة الملقحة كاملة القدرات. بما فيها الخلايا الجذعية ومراحل تطورها. حتى تصبح خلايا بالغة متخصصة أحادية القدرة

وهذه القدرة الكاملة في الخلية المخصبة تجعلها تنقسم إلى خلايا ذات عدد محدد، وتكون ما يعرف بالأرومة Blastocyst، وهي تتكون من عشرات الخلايا المتشابهة والمتطابقة وغير المتمايزة، التي تتراكم بعضها فوق بعض في الكتلة الخلوية الداخلية Inner cell mass للأرومة. هذه الخلايا - خلايا الكتلة الخلوية الداخلية - استطاع العلماء العام ١٩٨١ عزلها من جنين فأر عمره يومين، وقد أطلق عليها العلماء الخلايا الجذعية الجنينية، ثم زرعوها في المختبر بشكل مستمر من دون أن تفقد خصائصها التي تميزها كخلايا جذعية جنينية. كما تمكنوا - بعد زراعتها في المختبر لمدة غير قصيرة - من إعادة زرعها بين خلايا جنين آخر، فوجدوا أنها تنقسم وتتمايز لكي تعطي معظم خلايا الجنين [٣٩].

... وبعد أقل من عشرين سنة

ما حدث في الخلايا الجذعية للفأر، حدث في الخلايا الجذعية للإنسان العام ١٩٩٨ بواسطة العالم الأمريكي جيمس تومسون James A. Thomson في جامعة ويسكنسون - ماديسون، حيث عزل تومسون هذه الخلايا من الكتلة الخلوية الداخلية في أرومة إنسان، وزرعت في العديد من المعامل لفترة طويلة، وظلت محافظة على الصفات المميزة لها من دون توقف! كما وجدوا أنها تستطيع أن تتحول إلى أنواع خلايا جديدة متخصصة حينما يطلب منها ذلك، وذلك بأن تغير من برنامجها الجيني لتعطي نوعا جديدا من الخلايا المتخصصة، كخلايا الجلد وخلايا القلب والأعصاب وغيرها [٤٠].

لكن دعونا نقترب أكثر من هذه الخلية السحرية، التي تعطي بغير حدود، وتغدق في سخاء شديد، لذا لابد لنا أن نعرف قصة وتاريخ الحصول عليها.

تاريخ الحصول على الخلية الجذعية

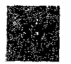
- في العام ١٨٧٨ أول محاولة لتخصيب بويضة الثدييات خارج الرحم!
- في العام ١٩٥٩ إنتاج أول أرنب عن طريق التلقيح في أنابيب الاختبار، وذلك في الولايات المتحدة الأمريكية.
- في العام ١٩٦٠ تم إحداث سرطان في خصية الفأر، وبعد الدراسة تأكد أن مصدر هذا السرطان هو الخلايا الجرثومية الجنينية Embryonic germ cells، وأخذت كمصدر للخلايا الجذعية.



- في العـام ١٩٦٨ تمكن العـالمان ادواردز Edwards وبافيـسـتـر Bavister لأول مرة من تلقيح بويضة الإنسان في المختبر.
- في العـام١٩٧٠ حُقنت خـلايا سـرطانيـة جنينيـة في داخل أرومـة فـأر لإنتاج فـأر خليط chimeric، ثم زرعت الخـلايا الجـذعية من هذا الفـأر الخليط أو الهجين واسـتـخدمت نموذجا لدراسة التنامي الجنيني، رغم عدم احتوائها على العدد المضبوط من الكروموسومات.
- في العـام ١٩٧٨ ولد أول طفل أنابيب في العـالم في المملكة المتـحـدة البريطانية وتدعى ليز براون Louise Brown .
- في العـام ١٩٨٠ ولد أول طفل أنابيب في أسـتـراليـا بمدينة ملبـورن وتدعى كانداس ريد Candice Reed.
- في العـام ١٩٨١ حصل العلماء إيفانز ومارلين وكوفمان على خلية جذعية جنينية من خـلايا الكتلة الخلوية الداخليـة من أرومـة فـأر، ثم زرعوها في المختبر كخلية جذعية جنينية وافرة القـدرات، وحصلوا على جميع أنواع الخلايا التي تنتج من الطبقات الثلاث الجرثومية الأولية للجنين [٣٩ - ٤١].
- في العام ١٩٨١ ولد أول طفل أنابيب أمريكي وتدعى إليزابيث كار.
- من العـــام ١٩٨٤ إلـى ١٩٨٨ تمكن العـــالم أندروز Andrews, P. W. وفـريقـه البـحـثي من إنتـاج خـلايا بشـرية سـرطانيـة جنينيـة Embryonal carcinoma cells وافـرة الـقـدرات ومـتطابقـة وراثيـا، وذلك من خـلايا الخصـيـة المتسـرطنة Testicular Teratocarcinomas، ثم عُرِّضَت هذه الخـلايا إلـى حـمض الريتـينويك، فـتـحـولت وتمايزت إلـى خـلايا تشـبـه الخلايا العصبية وكونت أنواعا أخرى من الخلايا المتمايزة [٤٢ و٤٣].
- في العـام ١٩٨٩ اسـتطاع بيـرا أف Pera, M .F وزمـلاؤه من إنتـاج سـلالة خـلايا مـتـجانس من خـلايا بشـرية جنينية سـرطانية، والتي أعطت جـميع الخلايا والأنسجة التي نحصل عليها من الطبقات الثلاث الجنسية الأولية، ولكن طاقمها الكروموسومي غيـر تام العـدد، كما أنها ذات قـدرة محـدودة على التمايز التلقائي في المختبر [٤٤].
- في العام ١٩٩٤ تمكن بونغسو إيه Bongso, A وفريقه البحثي من جعل خلايا الكتلة الداخليـة للأرومة البشـرية ـ في المستنبت ـ تعطي خـلايا تشبـه الخلايا الجذعية الجنيـنية، وبعضها تمايز إلى خلايا الجلد الأولية Fibroblast [٤٥].



- في العامين ١٩٩٥ و١٩٩٦ استطاع جيمس تامسون James A. Thomson بولاية ماديسون ويسكنسون الأمريكية وفريقه البحثي من الحصول على خلايا جنينية للقرد في حالة سليمة. وهي خلايا جذعية جنينية وافرة القدرات، ولديها الكفاءة لكي تتحول إلى أنواع متخصصة من الخلايا (نستطيع الحصول عليها في الحالات العادية من الطبقات الجنينية الأولية الثلاث) وقد وجدوا أن هذه الخلايا الجذعية من القردة تشبه تلك الخلايا الجنينية السرطانية التي حصلوا عليها من الإنسان [٤٦]. وهو ما جعلهم يؤمنون بإمكان الحصول على هذه الخلايا الجذعية الجنينية في المختبر من الإنسان نفسه.
- في العام ١٩٩٨ تمكن جيمس تومسون أيضا وفريقه، ولأول مرة في التاريخ، من الحصول على خلايا جذعية جنينية بشرية من الخلايا الداخلية للأرومة، أخذت من زوجين كانا يعالجان من مشاكل في الخصوبة. هذه الخلايا الجذعية الجنينية البشرية تمتلك طاقم كروموسومات سليما وكامل العدد، كما أنها تتمتع بقدرتها على إعطاء جميع أنواع الخلايا الأخرى التي تنتج من الطبقات الجنسية الثلاث الأولية وذلك في المختبر [٤٠]. وفي العام نفسه تمكن جون جيرهارت John Gearhardt من الحصول على الخلايا نفسها، لكن من الخلايا الجنينية الجرثومية Human primordial germ cells [٤٩].
- في العام ٢٠٠٠ تمكن فريق من العلماء من أستراليا وسنغافورة - بقيادة بونغسو .Bongso, A - من الحصول على خلايا جنينية جذعية بشرية، وذلك من خلايا الطبقة الداخلية للأرومة، أعطيت من زوجين يتطلعان إلى إنجاب طفل. وثبتت فاعلية هذه الخلايا وقدرتها المتعددة على الانقسام ثم التمايز لأنواع أخرى من الخلايا المتخصصة [٤٧].
- في العام ٢٠٠١ أصبح لدى جيمس تومسون وآخرين سلالات خلايا Cell lines للعديد من الخلايا الجذعية الجنينية البشرية، واستُخدمت طرق لجعل هذه الخلايا الجذعية تتمايز إلى أنواع أخرى من الخلايا المتخصصة في داخل المختبر. وبدأ العلماء في البحث عن طرق لإنتاج خلايا وأنسجة بشرية بغرض نقلها إلى من يحتاج إليها مثل الخلايا العصبية وخلايا القلب وخلايا البنكرياس... إلخ.



كيفية الحصول على الخلايا الجذعية في المختبر

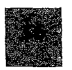
في الفصل السابق علمنا أين نرى الخلية الجذعية الجنينية وهي في داخل جسد الأم، أما السطور القادمة فسوف تكون عنها وهي داخل أنبوبة الاختبار، أي في خارج جسد الأم.

وكما علمنا من تاريخ الحصول على الخلية الجذعية، أن أول مرة تُعزَل فيها خلايا جذعية جنينية من أرومة بشرية كانت بواسطة بونغسو .Bongso, A وفريقه البحثي العام ١٩٩٤ [٤٥]، ثم حصل عليها أيضا جيمس تومسون في العام ١٩٩٨ ، ثم شارك ريوبينوف Reubinoff, B.Eبونكسو وحصلوا عليها أيضا في العام ٢٠٠٠ [٤٧]. وعموما يتوقف نجاح عملية عزل هذه الخلايا وزراعتها وتنميتها على الأرومة نفسها، وسلامتها وحالتها بشكل عام. ولقد أثبتت الأبحاث والتجارب أنه كلما كانت الأرومة ذات خلايا كبيرة وواضحة كانت عملية العزل والزراعة جيدة وسهلة، وكانت الخلايا الجذعية ذات كفاءة ومقدرة على التمايز، وهذا ما أوضحه بونغسو في كتيبه الرائع عن استنبات الأرومة في المختبر [٤٨].

بعدما تكتمل عملية إخصاب بويضة بشرية بواسطة الحيوان المنوي داخل الأنبوبة، وبالتحديد بعد ٢٤ أو ٢٥ ساعة من عملية الإخصاب يبدأ الزيغوت أو البويضة المخصبة في الانقسام الأول لكي تنتج جنينا ذا خليتين.

بعد اليوم الثالث ـ أي بعد مضي ٧٢ ساعة على عملية الإخصاب ـ يصبح عدد الخلايا ثمانيا، وتسمى مرحلة التوتية Morula، وفي هذه المرحلة يبدأ جينوم الجنين في السيطرة بنفسه على عملية انقسام خلاياه، وتطورها إلى مراحل أعلى وأكثر تعقيدا. وهذا يعني أن دور الأم ـ داخل أنبوبة الاختبار ـ قد انتهى تقريبا، وذلك نتيجة لنفاد بقايا الرنا الرسول mRNA أو بروتين الأم الموجود في سيتوبلازم البويضة المخصبة [٣٤، ٤٨].

في اليوم الرابع تلتصق خلايا الجنين التصاقا شديدا مضغوطة في تآلف، بعضها إلى بعض.



في اليوم الخامس يكتمل تجويف الأرومة حيث تبطنه كتل من الخلايا، ثم بعد ذلك تبدأ الكتلة الخلوية الداخلية Inner cell mass في الانفصال بعيدا نحو الداخل، تاركة ما يعرف بطبقة الخلايا الخارجية للأرومة أو التروفيكتوديرم Trophoectoderm، التي تحيط بالأرومة، وهي العلامة الأولى لتمايز الخلايا في الجنين الجديد.

وهنا تمتد الأيدي لتقطف الثمار، فكما ذكرنا من قبل في الفصل السابق، يعتبر اليوم الخامس من التنامي الجنيني هو الوقت الملائم والصحيح الذي تكون فيها خلايا الأرومة مناسبة تماما للحصول منها على الخلايا الجذعية الجنينية Embryonic Stem Cel في المختبر، التي تكون مغمورة بين خلايا الكتلة الداخلية، والتي يبلغ عددها في الإنسان من ٣٠ إلى ٣٤ خلية، من بين خلايا الجنين (الأرومة) المكونة من ٢٠٠ إلى ٢٥٠ خلية [٣٢].

ويجب أن نشير هنا إلى أهمية التخلص من خلايا Trophoectoderm حتى تصبح الكتلة الخلوية الداخلية حرة الحركة وسهل الحصول عليها. وتُحرَّر هذه الخلايا إما باستخدام ميكروسكوب جراحي خاص بذلك، وإما باستخدام أجسام مضادة لكي تحطم طبقة التروفيكتوديرم وتحرر الكتلة الخلوية الداخلية، وعندئذ سوف نحصل فقط على ما بين ٣٠ و٣٥ خلية تُزرَع في مزارع خاصة وتنمو كخلايا جذعية جنينية. وهنا لابد من أن نشير إلى شيء مهم، وهو أننا بذلك نحطم الجنين لكي نحصل على الخلايا الجذعية منه، وهو الأمر الذي يثير جدلا كبيرا بين رجال الدين وبعض الساسة وغيرهم، ثم تُزرع هذه الخلايا في وسط خال من المصل أو السيرم Serum لكي تنمو لمدة قد تكون أكثر من عام كامل مع المحافظة على قدرتها على الانقسام من دون أن تتمايز، وهي مازالت تتميز بأنها خلايا وافرة القدرات Pluripotent، أي لديها القدرة على التمايز والتخصص إلى أي نوع من الخلايا إذا طلب منها ذلك. والعجيب أنهم وجدوا أنها تنمو جيدا في المستنبت الخالي من المصل وليس العكس! [٢٤].



أنواع الخلايا الجذعية

قد يكون حديثنا السابق قد دار بشكل مباشر وغير مقصود حول الخلية الجذعية الجنينية، بيد أننا أردنا أن نتكلم عن الخلية الجذعية بشكل عام، وعلمنا ما هي مواصفاتها، وما هي شروط الزمكان لكي نطلق على أي خلية لقب «جذعية». وإن كنا قد ركزنا حديثنا على الجذعية الجنينية، فلأن الأبحاث جرت عليها أولا، حيث إنها اكتشفت قبل غيرها من الخلايا الجذعية الأخرى، كما أنها خلية واعدة وكريمة. والخلايا الجذعية عديدة حسب مصدرها أو حسب الطريقة التي استُخدمت للحصول عليها، وسنجملها بشكل عام ثم نفرد فصولا خاصة لأهمها.

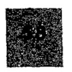
قسَّم العلماء الخلايا الجذعية بناء على مكانها وزمانها في النسيج، وكذا بناء على قدراتها ووظيفتها، وطريقة الحصول عليها وهي:

١ ـ الخلايا الجذعية الجنينية المبكرة جدا Embryonic Stem cell

وهي كما علمنا خلايا غير متمايزة ـ كأي خلية جذعية ـ تؤخذ من بين خلايا الكتلة الخلوية الداخلية في الأرومة، وتحديدا في عمر ٤ إلى ٥ أيام من عمر الجنين، كما يمكن أخذها من خلايا الابيبلاست، وهي خلايا الكتلة الخلوية الداخلية نفسها، ولكن في طور لاحق، وعموما هي خلايا لديها القدرة على تجديد نفسها وإعطاء جميع أنواع الخلايا تقريبا، أي أنها خلايا وافرة القدرات Pluripotent .

٢ - الخلايا الجذعية البالغة Adult Stem cell

وهي الخلايا الجذعية التي تؤخذ من نسيج الكائن الحي بعدما يكون قد تجاوز المرحلة الجنينية من عمره، أي وهو بالغ. وهي كما سنعلم في الفصول القادمة خلية غير متمايزة، وتوجد في أنسجة متمايزة ومتخصصة تماما، كوجودها مثلا في نقي العظام أو في الجلد أو في شبكية العين أو في لب الأسنان Teeth pulp . ومما خلع عليها لقب جذعية، هو مقدرتها على تجديد نفسها مدى الحياة، ثم قدرتها المتعددة Multipotent على إعطاء جميع الخلايا المتخصصة للنسيج نفسه التي فيه نمت وسكنت. ويجدر بنا أن نشير



إلى تميزها بخاصية فريدة وخطيرة، هي خاصية تعرف باللدونة أو المرونة Plasticity or Transdifferentiation، وسوف نتناولها بالتفصيل في الفصل الخاص بالخلية الجذعية البالغة.

٣ـ الخلايا الجرثومية الجنينية Embryonic germ Cells

وهي خلايا لديها القدرة على إعطاء معظم الخلايا التي نحصل عليها من الطبقات الجرثومية الأولية الثلاث، أي أنها تتميز بخاصية تعدد القدرات Pluripotent cells، كما أن قدرتها على إعطاء جميع خلايا الأنسجة تقريبا، مع اشتراكها مع الخلايا الجذعية الجنينية في واسمات كثيرة، جعلت الباحثين يصنفونها كخلايا جذعية جنينية. والواقع أن فضل اكتشافها يرجع إلى جون جيرهارت John Gearhart الباحث في جامعة جون هوبكنز بولاية ميرلاند الأمريكية، والذي تمكن هو وفريقه العام ١٩٩٨ من الحصول على الخلايا الجرثومية الجنينية كاملة وسليمة الطاقم الصبغي، من الأنسجة الجرثومية الأولية Primordial germ cells لأجنة مجهضة ـ اختياريا لأسباب طبية خاصة بصحة الأم ـ يتراوح عمرها بين الأسبوعين الخامس والتاسع [٤٩]. ومن الملاحظ هنا أن عمر الأجنة التي حصل منها جيرهارت على خلاياه يكبر تماما عن عمر الأجنة التي حصل منها جيمس تومسون على الخلايا الجذعية الجنينية، الذي يتراوح، كما نعلم، بين ٤ و٥ أيام من الإخصاب. فخلايا تومسون الجذعية قبل الانغراس، بينما خلايا جيرهارت الجذعية بعد الانغراس.

٤ ـ الخلايا الجذعية المتحوصلة Spore like stem cell

هي خلايا تعيش ساكنة متحوصلة في النسيج، تتميز بمقدرتها على إعطاء خلايا النسيج التي وجدت به، وعُرِفَت على أنها خلايا جذعية بالغة. وكان أول من وصفها هو فاكانتي بي Vacanti, M. P. وفريقه البحثي العام ٢٠٠١، حين حصل على خلايا صغيرة جدا حجمها أقل من ٥ ميكرونات من المتر من بين ثنايا النسيج الحشوي Parenchyma في جميع أنسجة الجسم البالغ. وهي تقبع مختبئة



ساكنة Dormant، كأنها تنتظر الوقت المناسب للظهور والعمل، ونظرا إلى كونها تعيش متحوصلة مندسة في حالة من التقوقع والسكون، فهي لديها القدرة على العيش في أصعب الظروف التي تهدد حياة أي خلية ثديية أخرى عادية. فمثلا تستطيع العيش في بيئة بها قليل من الأكسجين أو في بيئة ذات درجة حرارة عالية جدا، كما أنها في المقابل تستطيع تحمل درجات الحرارة المنخفضة جدا (مثل درجة -٨٦) كما يمكن تسخينها إلى درجة ٨٥ درجة مئوية لمدة تزيد على نصف ساعة! مما جعل الباحثين يفكرون في دراسة الخلايا الجذعية المتحوصلة في أنسجة الكائنات المدفونة في أعماق جبال الثلج في آلاسكا، حيث يوجد الثور الأمريكي والماموث أو الفيل المنقرض منذ مئات، بل آلاف السنين.

وفي المختبر وجد الباحثون أن هذه الخلايا تكبر في الحجم وتنمو وتتمايز إلى أنواع خلايا النسيج الذي منه جاءت، لذا فإن كثيرا من الباحثين يميلون إلى اعتبارها خلية جذعية بالغة، وذلك لما تتميز به من خواص متشابهة معها. فمثلا كل منهما توجد في النسيج البالغ، وكلتاهما تتحول إلى أنواع الخلايا الخاصة بالنسيج الأصلي الذي منه جاءت. ويعتقد فاكانتي أن هذه الخلايا الجذعية المتحوصلة تبقى ساكنة خاملة، حتى يحدث جرح أو تلف في النسيج الذي ترقد فيه، عندئذ فإنها تهب من رقدتها الطويلة وتمزق غشاءها إربا إربا وتنفض غطاءها بعيدا، وتتحول إلى خلايا يكون النسيج في أمس الحاجة إليها. وقد لاحظ بعض الباحثين أن حجم هذه الخلايا المتحوصلة صغير جدا، فمن الصعوبة بمكان أن تتمكن من احتواء الجينوم الكامل كله، مما يفترض وجود جينوم قليل نسبيا بداخلها Minimal genome، وقد يدعم هذا القول الجينوم الأمومي (مصدره الأم) القليل جدا الموجود في الميتوكوندريا داخل السيتوبلازم وله وظائف معينة [٥٠]. وقد يتساءل المختصون بالجهاز العصبي المركزي (CNS) عن وجود هذا النوع من الخلايا به ما دامت موجودة بأنسجة الجسم. والواقع أنه لم نسمع عن أحد وجدها بالجهاز العصبي المركزي CNS، ولعل الأيام القادمة تزف إلينا نبأ وجودها هناك!



٥ ـ الخلايا الجذعية للجنين اليافع Fetal stem cells

والمقصود بالجنين اليافع هنا، هو البالغ من العمر ما بين أربعة وعشرة أسابيع، والخلايا الجذعية هنا حصل عليها من جميع أنسجة الجسم. ففي جسد جنين يتنامى بسرعة لابد من وجود كميات كبيرة من هذه الخلايا الجذعية في جميع الأنسجة التي تنمو وتكثر وتتمايز بسرعة كبيرة جدا. لذا فإن الأجنة في هذا العمر تمتلك كما كبيرا جدا من الخلايا الجذعية، التي لديها قدرة عالية على إعطاء جميع أنواع خلايا النسيج. وتعتبر الأنسجة الجنسية، التي ستصبح مبيضا وخصية، وكذا أنسجة المخ، من أغنى أنسجة الجنين اليافع بهذه الخلايا (٥١).

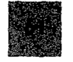
٦ ـ الخلايا الورمية الجنسية الجنينية Embryonal carcinoma cells

وهي خلايا جذعية استُخلصت من ورم غير معتاد في الأنسجة الجنسية، خصوصا في الخصية، ويسمى Teratocarcinomas، وفي قلب الورم يوجد العديد من الخلايا المتخصصة، كما وجدوا أن هذه الخلايا السرطانية الجنينية تتشابه مع الخلايا الجذعية الجنينية في أشياء كثيرة، وقد يكون هذا هو سبب تصنيفها كخلايا جذعية (٥٢).

٧ ـ الخلية الجذعية الجنينية من اتحاد خلية جلدية بالغة وخلية جذعية جنينية أخرى أو ما يعرف بإعادة البرمجة Reprogramming، وهي خلايا جذعية جنينية نتجت حين دمج فريق من الباحثين في جامعة هارفارد الأمريكية، جينوم الخلية الجذعية الجنينية ـ التي كانت لديهم من قبل ـ مع جينوم خلية جلدية بالغة، فنتج عن ذلك أن أُعيد برمجة جينوم الخلية الجلدية البالغة، وتحول إلى جينوم يحمل نفس خصائص جينوم الخلية الجذعية الجنينية (٥٣).

٨ ـ الخلية الجذعية الجنينية عن طريق نقل النواة الجسدية Somatic nuclear transfer embryonic stem cell (NT ES cell)

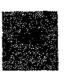
وهي خلايا جذعية جنينية نستطيع الحصول عليها عن طريق تفريغ بويضة (سواء مخصبة أو غير مخصبة) من نواتها، ثم تعبأ بنواة أخرى من خلية جسدية بالغة كخلايا الجلد مثلا، فتتحول النواة البالغة إلى نواة جنينية



كاملة القدرات لها القدرة على إعطاء جنين كامل، ومن ثم لها القدرة على إعطاء خلايا جذعية جنينية (٥٤).

وبذا نكون قد استعرضنا تقريبا كل الخلايا الجذعية المختلفة، فهيا نرَ معا بالتفصيل أهم هذه الخلايا وأهم صفاتها، وكيف يمكن الاستفادة منها في الطب وفي العلاج، وفي البحث وفي صناعة الدواء، وفي مجالات أخرى عديدة.





5

الخلية الجذعية الجنينية أو خلية المنشأ الجنينية(*)

كل الفصول السابقة لم تكن سوى إعداد للفصول التالية، وأخص تحديدا هذا الفصل، لأنه يدور حول أهم خلية جذعية عرفت حتى اليوم، وهي الخلية الجذعية الجنينية.

وبشكل عام فإن الخلايا الجذعية الجنينية هي تلك الخلايا التي توجد في الكتلة الخلوية الداخلية أو في الإبيبلاست Epiblast للكيسة الأرومية Blastocyst، في المرحلة التي تسبق زراعة الأرومة في جدار الرحم، وتتميز بأنها خلايا غير متمايزة وافرة القدرات Pluripotency، حيث إنها تعطي جميع أنواع خلايا الجسد ما عدا المشيمة Extra-embryonic tissues.

ماذا يعني الاسم؟

«يبدو أن التسمية الأكثر شيوعاً، سوف تكون على ما تتميز به هذه الخلية من كونها خلية وافرة القدرات»

المؤلف

قد تعني تسمية الخلية الجذعية أنها خلية جنينية، أنها خلية قد وجدت في عمر مبكر جدا من حياة الجنين، أي أنها تسمية زمانية، حسب

(*) The Embryonic Stem Cell.



عمر وزمن إخراجها من الجنين. وقد تكون التسمية (جنينية) لأنها خلايا ذات قدرات جنينية، فهي تسمية قدرات، حيث إن الخلايا في الجنين المبكر جدا تتميز بمقدرتها على الانقسام المستمر، كما تتميز أيضا بقدرتها على التمايز إلى جميع أنواع خلايا الجسد. وقد تكون هذه التسمية تسمية مكانية، أي نسبة إلى المكان الذي منه أخذت وهو الجنين المبكر جدا، وبالتحديد في مرحلة الأرومة، وأكثر تحديدا في اليوم الرابع إلى الخامس بعد عملية الإخصاب. إذن التسمية هنا هي تسمية ملائمة جدا للصفات الوافرة لهذه الخلية ولزمكانها أيضا، لذا يمكن أخذها كمرجعية تقاس عليها تسمية أي خلية وُجدت بها خواص تشبه خواصها.

لكن يبدو أن التسمية الأكثر شيوعا، سوف تكون على ما تتميز به هذه الخلية من كونها خلية وافرة القدرات، وهي كما قلنا، قدرتها على إعطاء جميع أنواع الخلايا التي مصدرها الطبقات أو الوريقات الثلاث الجرثومية الجنينية، ولو أنها اعطت خلايا الأرومة المغذية Trophoblast والتي سوف تعطي المشيمة، ولو أنها اعطت خلايا الوريقة الداخلية البدائية primitive endoderm لأطلقنا عليها صفة كاملة القدرات Totipotent.

وعموما، فإننا في آخر هذا الفصل أو لنقل في نهاية هذا الكتاب قد نكون قادرين على تحديد التسمية الصحيحة. ويرجع ذلك إلى ظهور أسرار جديدة عن الخلية الجذعية كل يوم، فمثلا سوف نرى في هذا الكتاب أن خلية جلدية بالغة سوف تصبح خلية جذعية جنينية على رغم أننا أخذناها من نسيج بالغ، وعلى رغم أن مكانها ليس في الجنين المبكر!

مصدر الخلية الجذعية الجنينية

الأرومة Blastocyst التي نأخذ منها الخلية الجذعية الجنينية ما هي إلا إحدى مراحل تنامي الجنين التي يمر بها قبل عملية الزراعة في جدار الرحم. في هذه المرحلة يبلغ عدد خلايا الجنين حوالي ٢٠٠ إلى ٢٥٠ خلية، وهي ـ كما عرفنا من قبل ـ كرة تتكون من طبقة خارجية من الخلايا تسمى خلايا الطبقة الخارجية المغذية Trophoectoderm تحوي تجويفا مملوءا بسائل، وكتلة خلوية تصنع الطبقة الداخلية للكيسة الأرومية Inner cell mass.



ولا بد أن ندرك أن كل الخلايا في هذه المرحلة من النمو الجنيني لها مميزات وخصائص جعلت العلماء يضعونها تحت مسمى الخلايا الجذعية الجنينية. ولكي نكون أكثر وضوحا علينا أن نجيب عن هذا السؤال: هل الخلايا الجذعية الجنينية توجد في الجنين فعلا أم أنها مجرد خلايا جنينية، لكنها تمتلك خواص وصفات جعلتنا نصنفها في قائمة الخلايا الجذعية الجنينية؟! وبمعنى آخر هل الخلية الجذعية الجنينية التي أخذناها من الأرومة، هي الخلية التي لديها المقدرة على تجديد نفسها وفي الوقت نفسه تستطيع أن تتمايز - تقريبا - إلى جميع أنواع الخلايا الموجودة في الجسد، أم أن إخراجها من الجنين واستنباتها في المختبر هو الذي أضفى عليها هذه الصفات ومنحها تلك القدرات الوافرة التي جعلتنا نسميها بالجذعية؟

فريق من العلماء ذكر أن الخلايا الجذعية الجنينية لا توجد في الجنين كما هي أو بالمعنى المعروف للخلية الجذعية! لكن وكما قال د. برووك Brook, F.A. وفريقه البحثي عام ١٩٩٧ أن الخلايا الجذعية الجنينية قريبة الشبه إلى حد كبير بالخلايا الأولى المكونة للجنين، خصوصا في فترة ما قبل الزراعة في جدار الرحم Preimplantation، وأضاف د. أوستين سميث Smith, A.G. العام ٢٠٠١ مؤكدا أنهما شبيهان لكنهما ليسا سواء! ولعل التشابه هنا الذي يقصده أوستين هو تشابه شكل ومكان، وكونهما ليسا سواء هو عدم سواء في القدرات! لكن بروك كان أكثر وضوحا وبيَّن أن الخلايا قبل أن تعلق بجدار الرحم أي وهي خلايا التوتية Morula، هي آنذاك ذات قدرة كاملة لا نستطيع تسميتها خلايا جذعية جنينية رغم أن الجنين الكامل ينشأ منها! ولعل بروك قصد أن التغيير الذي يدفع هذه الخلايا الأولى نحو التحول إلى خلايا الكتلة الخلوية الداخلية لم يقع بعد. وبمعنى آخر أن التعبير الجيني الخاص للغاية بخلايا الإبيبلاست اللاحقة لخلايا الكتلة الخلوية الداخلية، لم يعمل بعد في هذه المرحلة المبكرة جدا من التنامي، بينما بعد أن تتشكل لتصبح أرومة وتعطي خلايا الكتلة الخلوية الداخلية والتي تتحول إلى الوريقة الخارجية البدائية Primitive ectoderm والتي هي سريعا تسمى خلايا الإبيبلاست Epiblast فهي حينئذ خلايا جذعية جنينية وافرة القدرات ولكن بشرط: وهو أن نخرجها من الأرومة

إلى المستنبت، وذلك لأنها إذا بقيت في الأرومة داخل الجسد فإن خلايا منطقة الوريقة الداخلية البدائية Primitive endoderm المجاورة سوف تجعل هذه الخلايا، التي كنا منذ قليل نسميها جنينية جذعية، تتحول سريعا وتخرج منها الطبقات أو الوريقات الجنينية الجرثومية الثلاث Three embryonic germ layers، وهي الوريقة الخارجية Ectoderm والوريقة الوسطى Mesoderm والوريقة الداخلية Endoderm، ومنها تخرج - تقريبا - جميع أنواع الخلايا المكونة للجنين. وعموما فإن خلايا الإبيبلاست ما هي إلا خلايا الطبقة الداخلية عينها لكن في مرحلة عمرية وتطورية لاحقة مباشرة لخلايا الكتلة الداخلية، تماما مثلك أنت حين تكون شابا في العشرين وحين تكون كهلا في الأربعين ثم شيخا في الستين، أقول إنك ما زلت أنت لكن خلاياك وأنت شاب غير خلاياك وأنت كهل غيرها وأنت شيخ عجوز، والفارق في حالة الأجنة هو فقط السرعة الكبيرة لتلاحق أحداث التنامي. وخلايا الإبيبلاست تظهر في مرحلة تسبق مرحلة تكوين المضغة أو المعيد أو الغاستريولا Gastrula، وهنا فإن خلايا الإبيبلاست تصبح حينئذ غير جذعية على الإطلاق، فهي بذلك تكون قد هربت إلى مرحلة أخرى أكثر تقدما نحو التخصص، وهو الشيء الذي يقلب الشرط الأساسي لوصف هذه الخلايا بالخلايا الجذعية رأسا على عقب (٢٨ - ٣٣). وإذا أجملنا كل ما سبق يمكن القول إن الخلايا الجذعية الجنينية تشبه خلايا الإبيبلاست الموجودة داخل جسد الجنين، ليس فقط في النشأة والشكل العام ولكن في كونها لديها القدرة على التحول - تقريبا - إلى جميع أنواع خلايا الجسد، إلا أنها تختلف عنها ليس فقط في أنها - وهي في المختبر - تظل غير متمايزة، لكنها أيضا غير قادرة على إعطاء جنين كامل. وقد عزا الباحثون ذلك - كما اشرنا - ليس إلى تأثير خلايا منطقة الوريقة الداخلية البدائية فقط، لكن أيضا إلى غياب لغة الحوار في المستنبت والتي تجدها خلايا الإبيبلاست وهي داخل الجسد الحي، والتي تجدها بسخاء من الخلايا المجاورة لها وحولها مثل خلايا تروفيكتوديرم الخارجية، وأيضا إلى غياب البيئة ذات الأبعاد الثلاثية التي تحد من، وتدعم في الوقت نفسه عملية انقسام وتمايز خلايا الإبيبلاست، حتى تكمل المسيرة الموكلة إليها في تناغم وتناسق بديعين يشهدان بعلاقة هذه الخلايا ليس فقط بالبيئة التي

تنمو فيها، وليس فقط بالجسد الذي تنمو وتتغذى منه، ولكن أيضا علاقتها بكل شيء في هذا الكون الذي يقع فيه كوكبنا الأرض ككرة معلقة صغيرة بين ملايين الكواكب والنجوم تؤثر وتتأثر... سبحان الله.

ومع كل ذلك يرى فريق آخر من الباحثين وعلى رأسهم Marshak, D.R. وفريقه البحثي، أن أجنة العديد من أنواع الحيوانات تحتوي على خلايا جذعية جنينية لها القدرة على الانقسام بكثرة في الجنين النامي داخل الرحم، كما أنها تمتلك القدرة على التمايز وهي في هذه المرحلة الجنينية، وعلى التحول إلى جميع أنواع الخلايا الأخرى الموجودة في الفرد البالغ! كما يمكن لنا عزلها في المختبر وهي مازالت تحتفظ بالقدرة على الانقسام وتحتفظ بالقدرة على التمايز إلى جميع أنواع الخلايا حين يطلب منها ذلك (٥٥).

وبدا لنا الآن أننا في حيرة، إذ إن الفريق الأول يقول إن الخلايا الجذعية الجنينية التي نحصل عليها في المختبر لا تشبه تماما خلايا الجنين في فترة ما قبل الزراعة مباشرة في الرحم، بينما الفريق الآخر يقول إن الخلايا داخل الرحم وخارجه أي في المختبر سيان، فكلاهما يمتلك القدرة على إعطاء جميع خلايا الجسد!

لذلك رأى الباحثون وعلى رأسهم د. اوستين سميث أنه يجب وضع خصائص أو مقاييس لكي نميز بها الخلية الجذعية الجينية عن الخلايا الأخرى الجنينية أو حتى عن غيرها من الخلايا والتي تمتلك قدرات وخصائص شبيهة بتلك التي في الخلية الجذعية الجنينية.

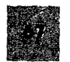
خصائص الخلية الجذعية الجنينية

١ ـ أن يكون مصدرها من خلايا الإبيبلاست Epiblast وهي خلايا تلي خلايا الكتلة الداخلية مباشرة في طور الأرومة Blastocyst .

٢ ـ لديها المقدرة على تجديد نفسها دائما Self-renewing بالانقسام بالتساوي وبأعداد غير محدودة من دون أن تتمايز Undifferentiated إلى أنواع أخرى من الخلايا.

٣ ـ لديها عدد ثابت ومستقر وكامل من الصبغيات لا يتغير أبدا.

٤ ـ أن تكون وافرة القدرات Pluripotent أي أنها تعطي جميع أنواع الخلايا التي تنشأ أساسا من الوريقات الجنسية الأولية الثلاث وهي الإندوديرم، الميزوديرم والإيكتوديرم.



٥ ـ لها القدرة على الاندماج في جميع أنسجة الجنين أثناء عملية التنامي الجنيني، وأن تظهر أثرها في الجنين المتنامي.

٦ـ نستطيع أن نجدها متغلغلة في الأنسجة الجنسية أو الجرثومية وأن يكون لديها القدرة على أن تتحول إلى حيوان منوي أو بويضة.

٧ ـ إن خلية جذعية جنينية واحدة لها القدرة على إعطاء مستعمرة من الخلايا المتطابقة معها وراثيا Clonogenic ولها خواص وصفات الخلية الأساسية نفسها التي خرجت منها. فمثلا إذا كان مصدرها الكبد، أعطت خلايا جذعية كبدية لها المواصفات الوراثية نفسها المطابقة تماما لخلايا الكبد الجذعية الأصلية.

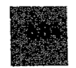
٨ ـ لها القدرة على التعبير عن عامل النسخ Oct-4، وهو بذلك يكون محفزا أو مثبطا لعمل جينات معينة، فيحافظ بذلك على بقاء الخلية الجذعية في حالة انقسام وليس تمايز.

٩ ـ تمتلك القدرة على الاستمرار في الانقسام أو التمايز إلى أنواع من الخلايا الأخرى في حالة إذا طلب منها ذلك في المستنبت.

١٠ ـ أن تقضي معظم حياتها في طور س أو S وهي مرحلة تكوين الدنا DNA في دورة انقسام الخلية، ويحدث ذلك فقط حينما يغيب منها طور G1 الذي يعمل كنقط تفتيش أو ضبط لدورة الانقسام. كما يجب ألا تكون في حاجة إلى أي مؤثرات خارجية initiate تستحث انقسام الـ DNA، وهي في ذلك تختلف تماما عن الخلايا الجسدية العادية والتي لا ينقسم دناها إلا نتيجة للمؤثرات أو الإشارات الخارجية.

١١ ـ يجب ألا يكون الكروموسوم X بها خاملا، وهو الشيء الطبيعي والمعتاد في خلايا الأنثى الجسدية، والتي بها كروموسوما X أحدهما يجب أن يكون خاملا دائما، بينما الآخر يكون نشطا عاملا. أي أن الخلية الجذعية الجنينية الأنثوية غير المتمايزة يجب أن يكون بها الاثنان X في حالة نشاط. أي لا يسري عليها ما يعرف بالدمغ الجيني Gene imprinting لإخراس جينات معينة عن التعبير عن نفسها.

إذن فأي خلية تمتلك هذه الصفات السابق ذكرها أو على أقل تقدير تمتلك معظمها نستطيع أن نطلق عليها اسم «خلية جذعية جنينية».



أنواع الخلايا الجذعية الجنينية Totipotent

١ ـ خلية جذعية جنينية كاملة القدرات:

وهي الخلايا التي تتكون بعد ساعات قليلة جدا من عملية إخصاب البويضة، ثم تبدأ البويضة المخصبة في الانقسام عدة مرات، واضعة بذلك اللبنة الأولى للتوتية ثم الأرومة التي يتشكل منها جنين كامل، وعندئذ يكون عددها قليلا لا يتجاوز العشرات.

وتتميز هذه الخلايا بميزة تجعلها في المصاف الأولى للخلايا الجذعية، كما تجعلها أيضا درة الخلايا وتاجها وترقى بها إلى المستوى الذي يجعلها بحق الخلية السحرية، وهذه الميزة هي ـ نظريا ـ أن كل خلية منفردة من تلك الخلايا لها القدرة الكاملة والكامنة بمادتها الوراثية على إعطاء جنين كامل، وذلك إذا عُزل بعضها عن بعض، وتوافرت لها جميع الظروف المناسبة للنمو والحياة. وما يحدث للتوائم المتطابقة ما هو سوى توافر ظروف خاصة، تؤدي إلى انعزال هذه الخلايا الجذعية الجنينية كاملة القدرات بعضها عن بعض ـ وغالبا يحدث هذا في طور مبكر جدا، حينما تنقسم البويضة المخصبة إلى خليتين ـ وتنمو كل خلية بمفردها كجنين مستقل عن الآخر، ولكنه في الحقيقة متطابق معه تطابقا كليا. وعموما، فإن هذه الخلايا يُمنع العمل والتجريب عليها.

٢ ـ خلية جذعية جنينية وافرة القدرات Pluripotent:

تتفاوت القدرات وتختلف من خلية إلى أخرى، الخلية الجذعية الجنينية ليست بعيدة عن هذه الاختلافات والتفاوت في القدرات. فإذا كانت الخلايا الجذعية الجنينية كاملة القدرات لها القدرة على إعطاء جنين كامل حي، فإن هناك نوعا آخر من الخلايا الجذعية غير كامل القدرات ويسمى الخلايا الجذعية الجنينية وافرة القدرات. وهي خلايا لا تستطيع أن تعطي جنينا كاملا، لكنها تستطيع أن تعطي جميع أنواع الخلايا الأخرى التي يتكون منها الجنين، وذلك إذا استثنينا الغلاف الأمنيوسي والمشيمة. وكأن هذا الاختلاف ما وجد إلا للتكامل، فلعلنا لا نريد جنينا كاملا من كل خلية من هذه الخلايا على حدها، بقدر ما نريد كتيبة من الخلايا التي تتضافر وتعمل معا على بناء الجسد العظيم لجنين واحد. فمثلا وفي وقت محدد تماما يحتاج الجسد إلى نوع معين من الخلايا لكي يظهر ويبزغ، وفي وقت آخر يريد من هذا النوع نفسه من الخلايا أن يقف مكانه ولا يكثر، وهكذا فإن القدرات الوافرة أحسن



من القدرات الكاملة في هذه الأوقات من تنامي البناء الجنيني! ومن ثم فإنه يسلم العمل بها في معظم دول العالم لأنها ببساطة غير قادرة على إعطاء جنين كامل.

إثبات تعدد القدرات في الخلية الجذعية الجنينية

أراد الباحثون أن يتحققوا من أن هذه الخلايا الجذعية الجنينية بالفعل ذات قدرات وافرة ، فقاموا بالتجارب الآتية:

١ ـ أخذوا الخلية الجذعية الجنينية من فأر ذي لون محدد وحقنوها داخل تجويف توتية أو جنين فأر آخر ذي لون مختلف لسهولة المتابعة بعد ذلك، ثم وضعوا الأخيرة داخل رحم أنثى فأر بعد أن أعدوها للحمل. فكانت النتيجة الحصول على فأر هجين أو خليط Chimeras، وهو خليط من الأعضاء والأنسجة التي نشأت من الخلايا الجذعية الجنينية للمُعطي وخلايا توتية المستقبل معا، مما يثبت أن الخلية الجذعية الجنينية قد انقسمت وتمايزت إلى أنواع أخرى من الخلايا المختلفة والمتخصصة، أي أنها وافرة القدرات [٥٦].

٢ ـ تجربة أخرى قام بها الباحثون لإثبات أن الخلية الجذعية الجنينية تمتلك خاصية إعطاء العديد من أنواع الخلايا المتخصصة، حين قاموا بأخذ خلية جذعية جنينية من فأر، ثم حقنت تحت جلد فأر بالغ أوقفت مناعته تجنبا للفظ الخلايا المزروعة. لاحظ العلماء بعد ذلك نمو هذه الخلية الجذعية الجنينية الى ورم حميد يسمى Teratomas وبفحص هذا الورم تحت الميكروسكوب تبين أنه يحتوي على أنواع من الخلايا مصدرها الطبقات الجنينية الجرثومية الثلاث، وهي الإيكتوديرم والميزوديرم والإندوديرم. ولقد كان مدهشا ومفرحا في الوقت نفسه أنهم رأوا خلايا ظهارية كالتي تبطن الجهاز الهضمي، وخلايا عضلات القلب وخلايا غضاريف وخلايا عظام! [٥٧].

٣ ـ وضعت الخلايا الجذعية الجنينية لفأر في مستنبت نمو خاص تنقصه طبقات روافد التغذية Feeder Layer ، بينما أضيف إليه عامل تثبيط سرطان الدم Leukemia Inhibitory Factor (LIF)، وخلال أيام قليلة كانت الخلايا الجذعية الجنينية قد تجمع بعضها مع بعض، وكونت ما يعرف بالأجسام



شبيهة الأجنة (Embryoid bodies (EBs، هذا التجمع من هذه الأجسام يتكون من العديد من أنواع الخلايا المتمايزة، ومن تلك التي في طريقها إلى التمايز إلى نوع معين معروف من الخلايا كاملة التمايز وواضحة التخصص. هذه الخلايا المتمايزة التي حصلنا عليها هي التي تنشأ فقط من الطبقات الجنينية الجرثومية الأولية الثلاث، مما يثبت قدرة الخلايا الجذعية الجنينية على إعطاء جميع الخلايا تقريبا [٥٨].

أهمية عزل وزراعة الخلية الجذعية الجنينية

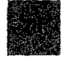
ذكر بعض الباحثين أن قدرة الخلايا الجذعية الجنينية على إعطاء أو التحول الى جنين كامل متكامل تعتمد على طريقة عزل هذه الخلايا، وحالتها عند عزلها، وعلى حجمها، وكذلك - وهذا مهم - على عدد الأجيال الخلوية الممكن توالدها من الخلايا الأصل «Number of times of passage in fresh culture dishes».

لذا، فقد لاحظ الباحثون أن الخلايا الجذعية الجنينية التي حفظت لفترة طويلة في المستنبت ما زالت قادرة على أن تتصرف كخلايا وافرة القدرات داخل جسم الكائن الحي أيضا. هذه الخلايا - لو أدخلناها الآن في الجنين - تستطيع أن تشارك في عملية النمو الطبيعي له، وذلك بمقدرتها على التمايز والتحول إلى أي نوع من الخلايا التي منها يُبنى الجنين. ليس هذا فقط بل إنها تستطيع التحول إلى العديد من أنواع الخلايا المتخصصة في جسم الكائن البالغ أيضا! [٥٦]. وكل هذه خصائص تثبت وجود القدرات الوافرة في خلايا الكتلة الخلوية الداخلية للجنين، والتي لا نملك إلا أن نسميها بحق الخلايا الجذعية الجنينية.

كيف تنقسم الخلية الجذعية الجنينية لفأر من دون أن تتمايز في المختبر؟

ثبت أن الخلايا الجذعية الجنينية لفأر - وذلك في المختبر - تستطيع أن تنقسم وتجدد من نفسها دائما، ولكن في الوقت نفسه لا تستطيع أن تتمايز أو تتحول إلى خلايا متخصصة، ترى ما هو تفسير ذلك؟

أ - أن الخلية الجذعية الجنينية تمتلك مستقبلات خاصة فوق سطحها، مثل LIFR، GP130 ، هذه المستقبلات تتحد مع عامل التثبيط اللوكيمي Leukemia inhibitory factor مما يؤدي إلى تنشيط بروتين يسمى STAT3 وآخر يسمى أوكت ٤ Oct-4، وهو عامل حافز لنسخ جينات معينة ضرورية لانقسام الخلية الجذعية الجنينية وتجديد نفسها فقط من دون أن تتمايز [٥٩ و٦٠].



ب ـ استطاع الباحثون إثبات أن الطور ج١ G1 من مراحل دورة انقسام الخلية لا يعمل في حالة الخلية الجذعية الجنينية، وهي مرحلة وظيفتها السيطرة على عملية انقسام الخلية، أو بمعنى أدق هو طور وجوده يكبح الخلية ويسيطر على زمامها فينخفض معدل انقسامها، وما دام انخفض انقسام الخلية فإن ذلك يدفعها دفعا نحو مصير التخصص المحتوم ومن ثم الموت السريع. أما الطور العامل معظم الوقت فهو الطور س S والخاص بانقسام الدنا، إذن فلا رقيب أو مسيطر على الانقسام وبذلك تظل الخلية مستمرة في الانقسام السريع لكن من دون أن تتمايز. ولكن ثبت أن الخلية الجذعية الجنينية تبدأ في التمايز إلى أنواع من الخلايا المتخصصة فقط حينما يحدث الآتي:

ـ زيادة في إفراز سيكلين د. Cycline D

ـ طول الفترة الزمنية للطور ج١ G1 في مراحل انقسام الخلية، وهو شرط وجوده ينافي صفة الجذعية على الخلية، فالافضل للخلايا ـ إذا أرادت أن تعيش جذعية الهوى والهوية ـ أن يغيب منها الطور ج١، إذ إن طول إقامته معناه أن عملية انقسام الخلية في تباطؤ كبير، ومن ثم التعجيل في التمايز والتخصص.

ـ تباطؤ معدل انقسام الخلية

حتى أن البعض ذهب إلى أن انقسام الخلية الجذعية الجنينية باستمرار وانتظام، يمنع ـ بطريقة ما ـ عملية تمايزها إلى خلايا متخصصة، وبمجرد اختفاء عوامل إنجاح انقسام الخلية، تبدأ مباشرة عملية تمايزها إلى أنواع متخصصة من الخلايا [٦١].

كيفية جعل الخلايا الجذعية الجنينية لا تنقسم ولا تتمايز في المستنبت!

يحدث هذا عن طريق تنشيط نوعين من البروتينات SHP-2، ERK اللذين يوقفان عمل STAT3 (المحفز للجينات الخاصة بانقسام الخلية) وبالتالي يوقفان عملية انقسام الخلية [٥٩].

ولكي نعرف كيفية جعلها لا تتمايز، لابد أن نعرف متى تتمايز

لكي تكون الخلايا الجذعية الجنينية في حالة انقسام دائم لتجديد نفسها بنفسها وعدم ميلها إلى التمايز، لابد أن يكون هناك حالة من التوازن بين عوامل تنشيط الانقسام وعوامل تثبيطه، وأي خلل في هذا التوازن البديع



سوف يؤدي إلى جعل الأمور سداح مداح، مما يدفع الخلية الجذعية الجنينية إلى اتجاه آخر، وهو التمايز، معطية بذلك أنواعا أخرى من الخلايا المتخصصة (٥٥ و٦٠).

كيفية جعل الخلية الجذعية الجنينية تتمايز في المختبر لتعطي خلايا متخصصة يتم ذلك بإزالة خلايا طبقة روافد التغذية Feeder Layer Cells من المستنبت، وجعل الخلايا الجذعية الجنينية تنمو في مستنبت معلق Suspension حتى لا تلتصق بالأسطح (٤٧ و٥٧). فلقد ثبت أن خلايا طبقة روافد التغذية تفرز عامل التثبيط اللوكيميLeukemia inhibitory factor وهذه المادة تمنع تمايز الخلايا الجذعية الجنينية، وبمجرد رفعها من المستنبت تبدأ الخلايا في التخصص.

البروتين اوكت٤ Oct-4 ودوره في عملية التمايز

بروتين أوكت٤ Oct-4 هو عامل نسخ Transcriptional factor، وهو ناتج من التعبير عن جين يسمى Pou5f1 (٢٨)، وبروتين اوكت ٤ يوجد في البويضة المخصبة، وهو كما نعلم يعمل على دفع الخلايا إلى الانقسام من دون أن تتمايز، فهو مهم للغاية في عملية التنامي التي يمر بها الجنين في بداياته الأولى حيث يريد أن يكثر من عدد خلاياه لا أن يتمايز، فالتمايز سوف يأتي في ما بعد في وقته المعلوم. كما يوجد أيضا هذا البروتين في الخلايا الجنسية الأولية، وكذلك في الخلايا الجنسية الناضجة، وذلك لأنه يحافظ على بقاء الخلايا ويجعلها في حالة عدم تمايز. وفي الوقت نفسه فإن أوكت ٤ يجعل الخلايا ذات قدرات وافرة، وقد ثبت أن مستواه في الخلية له دور مهم في برنامج تنامي الخلية الجذعية الجنينية. مما يجعل هذا البروتين يحظى بعناية خاصة من الباحثين، إلى درجة أن البعض أطلق عليه: سيد البروتينات المنظمة للخلايا الجذعية الجنينية وافرة القدرات (٦٠-٦٢).

جدير بالذكر أن الأهمية التي اكتسبها هذا البروتين Oct-4 نتيجة لأنه ينظم عمل أكثر من ثمانية جينات لها دور أساسي في عملية التنامي الجنيني. وهو يقوم بذلك بأن ينشط جينات ويثبط آخر، وينتقل بينهم في خفة ورشاقة طبقا للحالة التي فيها الخلية وطبقا للظروف المحيطة بها،

وفي النهاية طبقا لبرنامج وراثي محكم يقود الجميع في تناغم بديع مذهل، لذلك يعتقد البعض أنه بعمله هذا يوقف عمل الجينات المطلوبة لعملية التمايز الخلوي.

طرق الحصول على خلايا جذعية جنينية بشرية وزراعتها وتنميتها في المختبر

بدأ جيمس تومسون وفريقه في جامعة ويسكنسون - ماديسون الأمريكية من حيث انتهى الآخرون، فبعد نجاح الباحثين عام ١٩٨١ في الحصول على خلية جذعية جنينية من الفأر، وعلى مدى ما يقرب من ٢٠ عاما توصل فيها الباحثون إلى طرق كثيرة لعزل وتنمية خلايا الجذع الجنينية من بويضة مخصبة للإنسان.

لذلك حصل تومسون وفريقه على ٣٦ جنينا تتراوح أعمارها بين ١ و٦ أيام، كان قد حصل عليها الباحثون - عن طريق التلقيح الاصطناعي - من أزواج يعانون من مشاكل الخصوبة وعدم المقدرة على الإنجاب. نجح فقط ١٤ زيجوت من ٣٦ في الوصول إلى طور الأرومة، ومن الأربعة عشر أرومة تمكن الباحثون من الحصول على خمسة سلالات من الخلايا الجذعية الجنينية Es cell lines ورمزوا إليها بحروف Hوهي «H14, H13, H9, H7, H1» منها ثلاث سلالات أنثوية واثنتان سلالات ذكرية. جدير بالذكر أن أربع سلالات من الخمس من إسرائيل (!) والخامسة من الولايات المتحدة (ولاية ويسكنسون). من الأرومة أخذ الباحثون خلايا الكتلة الخلوية الداخلية وزرعوها في أطباق خاصة بها مواد تحفز على نمو الخلايا الجنينية. بعد ٩ الى ١٥ يوما من زراعة هذه الخلايا الجنينية، كانت الخلايا قد انقسمت وكونت تجمعات أو تكتلات خلوية. أخذت الخلايا المحيطة بهذه التجمعات الخلوية بطرق كيميائية أو ميكانيكية أو باستخدام أشعة الليزر كما حدث في الهند، وزرعت ثانية في أطباق لها نفس المكونات اللازمة لنمو هذه الخلايا. أعيد عزل الخلايا وزراعتها بنفس الطريقة السابقة عدة مرات حتى تم الحصول على سلالات نقية من خلايا جنينية جذعية [٤٠]. تظل هذه

الخلايا تنقسم دائما، من دون أن تتمايز، كما أنها تظل محافظة على تركيبها الكروموسومي ثابتا، من دون تغير، ويتوقف هذا بشكل كبير على مكونات المستنبت الذي تنمو فيه.

ومن الأشياء المميزة جدا لهذه الخلايا الجذعية الجنينية، هو وجود إنزيم التيلوميراز Telomerase بوفرة فيها، كما أن التيلومر Telomerase، وهو تتابع من الـ DNA موجود في نهايات أطراف الصبغيات ـ يوجد بشكل طويل وثابت وغير قابل للتقصير نسبيا، كما يحدث في الخلايا الجسدية البالغة Somatic cells، ويرجع ثباته في الخلايا الجذعية للوجود الدائم نسبيا لإنزيم التيلوميراز بها، بينما ليس له أي نشاط حقيقي في ثنايا الخلايا الجسدية البالغة. والتيلومر بشكل عام بمنزلة الساعة البيولوجية في الخلية، الذي يوحي طوله بأنها خلية شابة، ويجب أن تنقسم وتنقسم، ويوحي قصره بقرب النهاية والتوقف عن الانقسام تدريجيا. ولعل هذا يلقي الضوء بقوة على أهمية إنزيم التيلوميراز وأهمية التيلومرز في حياة وعمر الخلية بشكل عام[٦١].

كيفية التعرف على الخلايا الجذعية غير المتمايزة داخل المختبر

البحث عن الخلية الجذعية نادرة الوجود ليس أمرا سهلا على الإطلاق، بيد أن الله (سبحانه) دائما يمسك بأيدينا العمياء، ليعرفنا الحقائق المبهمة. فقد جعل الله لهذه الخلية زوائد تبرز فوق سطحها تدل عليها تسمى مستقبلات Receptors، وهي أنتيجينات Surface antigens عبارة عن بروتين متخصص أعلى درجات التخصص موجود كما أشرنا في الفصول السابقة، منغرسا فوق سطح الخلية، ويبرز منها كما يبرز هوائي جهاز التلفاز فوق سطح المنزل، والوظيفة تقريبا واحدة وهي الاستقبال. استقبال جزيئات خاصة، والاتحاد معها للقيام بوظائف معينة في الخلية، وكذا للاتصال والائتلاف مع الجيران من الخلايا وغيرها. وبذا فقد وجد الباحثون ضالتهم في هذه المستقبلات مادامت على درجة عالية من الخصوصية، واستخدموها كواسمات Markers للاهتداء بها على الخلايا الجذعية. ومن حسن الطالع أن الخلايا الجذعية ـ كغيرها من الخلايا ـ تحل فوق أسطحها مستقبلات مميزة للخلايا الجذعية بجميع أنواعها، بل ومميزة لطور التنامي التي هي

تمر به تحديدا. وهذه الواسمات تختلف وفق مصدر الخلايا، فمثلا الخلية الجذعية للفأر تختلف في بعض أنتجيناتها عن تلك التي في الإنسان، وتختلف عنها في القردة، فمثلا الانتيجين SSEA-1 يوجد في الخلايا الجذعية للفأر، لكنه لا يوجد في الإنسان أو القردة. وكذلك SSEA-3 يوجد في الإنسان والقردة ولا يوجد في خلايا الفأر وهكذا. لذلك فمن السهل على الباحث أن يستخدم - مثلا - أجساما مضادة خاصة Specific antibodies لهذه الأنتجينات، وبذلك يتعرف عليها وعلى الطور الذي تكون فيه الخلية، وكذا يتعرف على مصدرها سواء كان إنسانا أو فأرا أو قردا. وتوجد عدة طرق للتعرف على الخلية الجذعية وتحديد أنواعها:

(١) المعلمات اللاصفة أو الوامضة Fluorescent Tags

لكل واسم فوق سطح الخلية الجذعية مواد معينة وخاصة جدا يمسك بها حين يراها، هذه المواد يسميها الباحثون جزيئات إرسال الإشارات Signaling molecules، وهي مخلوقة لإتمام وظائف معينة تقوم بها الخلية طبقا للمنظومة العامة التي تعمل تحت إمرتها جميع خلايا الجسد. استغل الباحثون عن الخلية الجذعية هذه الخاصية، وراحوا يلصقون أو قل يُوسِمُون جزيئات إرسال الإشارات بمواد كيميائية لاصفة أو وامضة، سوف تومض عند إثارتها تحت الميكروسكوب الفلوروسينتى، بمعنى أنه حين يتم الإمساك بين الجزيء والمستقبل فإن الجزيء الموسوم يومض في وجود الضوء. فيدل وجوده على وجود الخلايا الجذعية تماما كما يدل الأثر على المسير والبعر على البعير [٦٣].

(٢) إفراز وعزل الخلايا بواسطة اللاصف أو الوامض المنشط - Fluorescence activated cell sorting (FACS) :-

تعتمد هذه الطريقة على اتحاد الواسمات أو المستقبلات - المبعثرة بحكمة فوق سطح الخلية الجذعية - مع علامات وامضة في سائل خاص، ثم تمرر هذه الخلايا الموسومة تحت ضغط شديد من خلال فتحات صغيرة للغاية، حتى أن هذه الفتحات لا يمر خلالها سوى خلية واحدة فقط! عندئذ تتعرض هذه الخلية لشعاع من الليزر، لكي يثير المادة الوامضة المتحدة بالواسمات، مما ينتج عنه أن تومض الخلية التي بها المادة الوامضة، عندئذ

يقال إنها تحمل شحنة سالبة أما التي لا تومض فهي تحمل شحنه موجبة. وقد بات معروفا الآن أن الخلية السالبة هي خلية جذعية غير متمايزة، والموجبة هي أي نوع آخر من الخلايا. ثم تمرر هذه الخلايا في مجال كهربائي، وبالطبع له قطب سالب وآخر موجب. ونظرا إلى اختلاف شحنات الخلايا الجذعية السالبة فسوف تنفصل بعيدا عن الخلايا الأخرى الموجبة، ويتم تجميعها في أنابيب خاصة [٦٤ و٦٥].

(٣) تفاعل البلمرة المتسلسل Polymerase Chain Reaction (PCR):

وتستخدم هذه التقنية في تعريف وتحديد جينات وعوامل نسخ - والتي بدورها تنظم عمل الجينات - خاصة فقط بالخلية الجذعية ومميزة لها. ويتم ذلك بالكشف عن وجود جينات عاملة سليمة ونشطة والتي لها دور مهم في قيادة الخلية الجذعية نحو التخصص والتمايز. وكانت أهم ميزة لتقنية تفاعل البلمرة المتسلسل هي اكتشاف واسمات وراثية Genetic Markers مميزة تماما للخلية الجذعية. فعلى سبيل المثال، جين الأنسولين له عامل نسخ خاص به، يعمل - أقصد عامل النسخ - على بدء نسخ الجين كي يعطي هرمون الأنسولين، وعامل النسخ هذا بدوره له جين آخر يعمل على ظهوره، هذا الجين الآخر تمكن العلماء من تحديد واسمة خاصة به ومميزة له تسمى PDX-1، يدل وجودها على وجود الجين والعكس صحيح. فإن وجدت هذه الواسمة في خلية جذعية، دل ذلك على تخصصها مستقبلا إلى خلية جزر لانجرهانز البنكرياسية والتي بدورها سوف تفرز الأنسولين. عملية مرتبطة ومتداخلة في نظام بديع تماما كتروس الماكينة يسلم كل منها على الآخر، حتى تكون المحصلة النهائية وظيفة محددة تدير - مع غيرها وبنفس الطريقة - ماكينة الجسد الجبارة والمعقدة أشد تعقيد، لكنه تعقيد محكم، ولذا فهو منسجم تماما بعضه مع بعض.

(٤) الجين المخبر أو الجين الصحافي Reporter Gene:

وهي طريقة استخدمت فيها تقنيات الهندسة الوراثية، وذلك بأن أدخلوا ما يعرف بالجين المخبر Reporter gene، وهو جين يعمل فقط حين تكون الخلية الجذعية غير متمايزة، أي غير متخصصة. حيث يجعل الخلية

الجذعية غير المتخصصة تفرز بروتينا معينا، يعرف بالبروتين الوامض الأخضر Green fluorescent protein (GFP)، هذا البروتين سوف يومض باللون الأخضر عند تعرضه للضوء. وعموما فإن مهمة هذا الجين هو تتبع مسار الخلية الجذعية في مراحل تناميها المختلفة، وكذا وهي ثابتة لا تنقسم، وأيضا وهي تتمايز إلى خلايا متخصصة، والإبلاغ عن حال الخلية، وأين وصلت بها الأحداث أولا فأولا. وكما أشرنا فإن هذا الجين لا يعمل بمجرد أن تتمايز الخلية وتتخصص إلى نوع ما من الخلايا (٦٦).

(٥) عزل الخلايا الجذعية بواسطة الجين المخبر والوامض المنشط والمعلمات الوامضة:

وهي طريقة يطمح بها الباحثون إلى جمع الطرق المذكورة أعلاه في طريقة واحدة، كي يتمكنوا - في الوقت نفسه - من عزل الخلية الجذعية، ومعرفتها وتحديد نوعها، ثم تتبع مسارها، وهي تنقسم وتتمايز إلى خلية متخصصة.

بيد أن ثمة محدودية تقلل من الحصول على نتائج مرضية عن طريق استخدام أي من التقنيات السابقة. إذ إنه لا توجد حتى الآن أداة أو تقنية عن طريقها يمكننا أن نتعرف على الخلية الجذعية وافرة القدرات عن طريق واسم واحد فقط، ولكن لابد من التعرف على مجموعة كبيرة من الواسمات، كي نتعرف على نوع واحد من الخلايا الجذعية، وإلى الحاجة أيضا إلى عدد من الخطوات كي يتم لنا ذلك. مثال ذلك، نوع خاص من الخلايا الجذعية المنشئة للدم موجودة في الدم وفي نقي العظام، ويحتاج التعرف عليها إلى تعيين ثلاثة واسمات وهي (kit + Sca-1 + CD34- / low,c-). وعلامة (-) تعني أن الواسم غير موجود، و(+) وتعني أنه موجود.



6

الخلايا الجذعية البالغة(*)

الخلية الجذعية البالغة أو الجسدية هي ثاني أهم نوع من أنواع الخلايا الجذعية بعد الخلية الجذعية الجنينية. وهي خلايا غير متمايزة Undifferentiated موجودة في أنسجة متمايزة، توجد في كل أنسجة الكائن الحي البالغ وفي الأطفال أيضا، كما أنها لا تتمايز إلا إلى أنواع خلايا النسيج التي منه خرجت، وإن كان هناك استثناء لذلك.

إذن، هذا نوع من الخلايا الجذعية الذي يقتصر وجوده في عضو أو نسيج لا بد له أن يكون بالغا، ومن هنا جاء وصفها بأنها خلية جذعية بالغة، أي وصفت بناء على وجودها الزمني أو لنقل العمري وليس المكاني. بيد أنها في ما بعد سوف توصف مكانيا أيضا، ولكنه مجرد وصف للتمييز بين أنواعها في مختلف الأماكن بالجسد. لذا فقد تكون كلمة البالغة هنا ليست فقط دلالة على عمر المصدر الذي منه حصلنا عليها، ولكن أيضا لتمييزها عن

«تكمن أهمية الخلية الجذعية البالغة في أنها قادرة على الوجود في أماكن وأعضاء لم يعتقد أحد من الباحثين أن يتعثر فيها ولو مصادفة يوماً ما»

المؤلف

(*) The Adult or Somatic Stem Cells.



الخلية الجذعية الجنينية، والتي حصلنا عليها من أجنة في عمر خمسة أيام تقريبا. وأنا أستطيع أن أزعم أن وصف الخلية الجذعية بكلمة البالغة ليس وصفا عمريا أو مكانيا بقدر ما هو وصف برنامج وراثي له مواصفات البالغين المحدودة!

وعموما فهناك مواصفات أراح بها الباحثون عقولنا، مواصفات حين نراها نقول إن هذه الخلية هي خلية جذعية بالغة، وسوف نتعرض لها بالتفصيل في حينه. واضطر الباحثون إلى فعل ذلك حين وجدوا أن هناك مستجدات تطرأ كل يوم على الخلية الجذعية البالغة كنتيجة طبيعية للبحث الدائب فيها ليل نهار. فمثلا تسمى الخلية الجذعية البالغة باسم مكانها أو باسم النسيج الذي توجد فيه، لكنها ستظل مقترنة دائما بكلمة البالغة. ولقد سميت الخلية الجذعية البالغة بالخلية الجذعية الجسدية Somatic stem cell وذلك لوجودها في كل الأنسجة الجسدية فقط، ولم توجد في الأنسجة الجنسية، حتى الآن على الأقل. كما وجدت ليس فقط في البالغين والعجائز، ولكن أيضا في أنسجة الأطفال الجسدية، كما عثر عليها أيضا في الحبل السري. وسميت أيضا بالخلية الجذعية المتحوصلة Spore like cell وكان أول من وصفها، كما أشرنا في الفصل الرابع هو فاكانتي Vacanti، M. P. وفريقه البحثي العام ٢٠٠١، حين حصل على خلايا صغيرة جدا حجمها اقل من ٥ ميكرونات من المتر من بين ثنايا النسيج الحشوي Parenchyma من جميع أنسجة الجسد البالغ [٥٠].

والواقع أن أحدا لا يدري حتى الآن المصدر الجنيني الحقيقي لهذه الخلية البالغة! ولا ندري - على مستوى مراحل التنامي الجنيني - من أي عضو جاءت أو في أي نسيج نشأت أو حتى متى ظهرت؟ وهي بذلك تختلف عن الخلايا الجذعية الجنينية معروفة المصدر، والتي أخذت الاسم بناء على معرفة تامة بمصدرها، فكما هو معروف أن مصدرها هو الكتلة الخلوية الداخلية للتوتية أو للجنين المبكر. والخلية الجذعية البالغة نادرة الوجود عن الخلية الجذعية الجنينية، وإن كانت الاثنتان نادرتين نسبيا. فعلى سبيل المثال توجد خلية جذعية بالغة منشئة للدم Hematopoitic Stem cell واحدة في كل ١٠ آلاف - ١٥ ألف خلية من خلايا نقي العظام [٦٧]. إذا فهي خلية ثمينة وغالية، والعثور عليها يشبه العثور على كنز، ولعل ندرتها دليل على ثمانتها أو لعل ثمانتها دليل على ندرتها.

تكمن أهمية الخلية الجذعية البالغة في أنها قادرة على الوجود في أماكن وأعضاء لم يعتقد أحد من الباحثين أن يتعثر فيها ولو مصادفة يوما ما. لدرجة أن بعضهم لم يفكر حتى نظريا في وجودها - وهي الخلية الخصبة سليلة المِعْطَاءين - في تلك الأماكن المزدحمة والمقفرة والعتيقة القدم كالعظام أو الغضاريف مثلا!

ومن دون شك فإن الأهمية الحقيقية للخلية الجذعية البالغة، تكمن في أن برنامجها الوراثي يعطيها القدرة على تجديد نفسها بنفسها في أي وقت وفي أي مكان في الجسد، أي أنها تنقسم إلى خلايا مطابقة لها تماما Clonogenic ولفترات طويلة جدا من عمر الكائن! كما أنها في الحالات الطبيعية للنسيج لديها القدرة على إعطاء خلية متخصصة واحدة فقط Unipotent يحتاج إليها النسيج للتجديد والإبقاء على شكله وحجمه الزمكاني [٦٨]. كما أنها أيضا خلية متعددة القدرات Multipotent خاصة في الحالات الحرجة والمرضية، وذلك من خلال خاصية اللدونة Plasticity. فهي تستطيع أن تتحول إلى خلايا متخصصة مطابقة تماما لخلايا النسيج التي هي موجودة فيه، أو بمعنى آخر إنها تستطيع أن تتحول إلى أي نوع من أنواع خلايا الطبقات الجرثومية الثلاثة (إيكتوديرم أو الوريقة الجنينية الخارجية - ميزوديرم أو الوريقة الجنينية الوسطي - إندوديرم أو الوريقة الجنينية الداخلية) التي تنتمي إليها أي خلية من خلايا العضو أو النسيج، فإن كانت إحدى أنواع خلايا النسيج قد نشأت في مراحل التنامي الجنيني من وريقة الميزوديرم (مثلا كخلايا نقي العظام - الدم - الدهن - الغضاريف... إلخ) فإن الخلية الجذعية البالغة تستطيع أن تتحول إلى أي خلية أخرى متخصصة نشأت من وريقة الميزوديرم الجنينية نفسها. أي أن الخلية الجذعية البالغة لنسيج نقي العظام مثلا، تستطيع أن تتحول إلى خلايا دهن أو غضاريف أو العكس. بيد أنها - وأقصد الخلايا الجذعية لنسيج نقي العظام - لا تستطيع أن تقفز وتتعدى الحدود وتتحول إلى أي خلية نشأت من وريقة الإندوديرم أو من وريقة الإيكتوديرم، مثل خلايا الجهاز العصبي - والقرنية وعدسة العين... إلخ، لذا فإن تعددية قدرات الخلية الجذعية البالغة هنا هي تعددية داخل الوريقة الجنينية نفسها التي منها أتت، وليس إلى الطبقات الأخرى، فلو فعلت ذلك لكانت خلية وافرة القدرات Pluripotent، كالخلية الجذعية الجنينية

تعطي خلايا جميع الطبقات الجنينية الثلاث. بيد أن فيليب Filip S وموكريي Mokry J بقسم الأورام بمستشفى جامعة تشارليس التشيكوسلوفاكية قالا إن الخلية الجذعية البالغة لديها القدرة التامة على عبور الحدود الطبقية وإعطاء جميع الخلايا، فهي بذلك تكون وافرة القدرات Pluripotent وهي عندئذ تنافس الخلية الجذعية الجنينية على عرش مملكة الخلايا الجذعية (٦٩و ٧٩).

محاولات للتغيير في المختبر

ولما حاول الباحثون في المختبر توجيه الخلية الجذعية البالغة، لكي تعطي خلايا متخصصة مختلفة باءت محاولاتهم بالفشل. بيد أنه لابد من الإشارة إلى أن الخلايا الجذعية البالغة تمتلك قدرة التمايز إلى أنواع جديدة من الخلايا المتخصصة! ولكن أين؟

فقط داخل جسد الكائن الحي وليس في المختبر، وهو ما يدلل لنا على أن الخلية الجذعية البالغة ترتبط ارتباطا وثيقا بالبيئة الحية التي نمت وترعرعت بين أحضانها، فهي خلية كغيرها تقريبا من خلايا الجسد تؤثر وتتأثر بالبيئة التي تحيا فيها. هي حينئذ تبدو كالسمكة، تحيا وتعطي فقط وهي في الماء، أما إذا خرجت منه فهي عقيم ميتة.

لكن هل سيستسلم العلماء لعدم تحول الخلية الجذعية البالغة في المختبر إلى أنواع جديدة من الخلايا المتخصصة؟ سوف نتابع القصة لكي نرى.

لا بد أن نعلم أن هذه المحدودية التي نراها في الخلية الجذعية البالغة، تحطم أحيانا، فلكل قاعدة شواذ. فكاثرين فيرفيالي Catharine Verfaillie الباحثة في جامعة مينوسوتا الأمريكية، قالت إنها حصلت على خلايا جذعية بالغة، تسمى خلايا جنسية بالغة متعددة القدرات Multipotent adult progenitor cells or MPACs من نقي عظمي بالغ، وأن هذه الخلايا أعطت جميع أنواع خلايا أنسجة الجسد وليس فقط خلايا النسيج الذي منه خرجت! ومن وجهة نظري كان الأجدر في هذه الحالة أن تسمي الدكتورة كاثرين خليتها متعددة القدرات Pluripotent adult progenitor cells ولعلها لم تفعل لأن خلاياها ليس مصدرها جنينيا! وعموما فقد توصلت الدكتورة إلى نتائجها حين



أخذت إحدى هذه الخلايا من إنسان وفأر، وعلمتهما وزرعتهما في توتية فأر آخر، وبعد مولد الفأر وجدت أن جميع أنسجته متمثلة من الخليتين الجنسيتين البالغتين اللتين زرعتهما، مما يؤكد أن خلاياها الجنسية البالغة قد تمايزت إلى جميع أنواع الخلايا. أي أن كاثرين وجدت أن خليتها الجديدة من نقي العظم متشابهة تماما مع الخلية الجذعية الجنينية ما عدا شيئا واحدا اختلفا فيه. وجاء هذا الاختلاف بينهما حين حقنت خلاياها في فأر بالغ معطل المقاومة المناعية، فلم تتكون التكتلات السرطانية Cancerous masses كما يحدث حين تحقن الخلايا الجذعية الجنينية فتكون ورما سرطانيا يعرف باسم Teratomas والتي تحوي في باطنها أنواعا عدة من الخلايا المتخصصة. ويعتقد الباحثون أن هذه ميزة تشترك فيها خلية الدكتورة كاثرين مع الخلايا الجرثومية الجنينية Embryonic germ cell، والتي هي الأخرى لا تعطي كتلا سرطانية عند الحقن في جسد الكائن الحي. والسبب في أنها ميزة، أن هذا يسهل استخدامهما في العلاج بالخلية كوعاء ناقل، وكذا في عمليات زراعة ونقل الأنسجة، فنحن نريد أن نزرع أنسجة وليس سرطانا. في الوقت نفسه أعلنت شركتان في سان دييغو الأمريكية، أنهما حصلتا على نفس الخلية الجنسية البالغة متعددة القدرات Multipotent adult progenitor cells من الجلد والعضلات.

ثم جاءت النتائج مبشرة وباهرة في تحقيق الحلم بجعل الخلية الجذعية البالغة خلية متعددة القدرات، بمعنى أن تعطي جميع أنواع الأنسجة تقريبا. تم ذلك في سان ديغو بجامعة كاليفورنيا على يدRobert Hoffman وفريقه البحثي العام ٢٠٠٥، حين تمكنوا من الحصول على خلايا الأوعية الدموية وخلايا عصبونية من الخلية الجذعية البالغة لجراب الشعرة Hair follicle stem cellsامما شجع الفريق البحثي على الحصول منها أيضا على الخلايا الدبقية Glial cells وخلايا شوان Schwann cells المحيطة بمحور العصب، والتي تفرز مادة الميالين Myelin التي تعمل كجراب عازل للعصب عما يحيط به. وبناء محور العصب بخلايا شوان معناه إمكان إصلاح الثغرات في الأعصاب الطرفية التالفة، وهذا ما سنراه في فصل الخلية الجذعية وعلاج الأمراض العصبية. وما دامت الخلية الجذعية

للشعرة أعطت أنواعا معينة من الخلايا المتخصصة، فمعنى هذا أنها تستطيع تقريبا إعطاء كل أنواع الخلايا المتخصصة الأخرى، كخلايا القلب والبنكرياس، وبذا فمن شعرة واحدة منك قد نستطيع علاج أعصى الأمراض بك! إذن فجعلُ الخلية الجذعية البالغة تصبح خلية جذعية جنينية أمر بات تقريبا مفعولا، وعندئذ سوف نخلص إلى الأبد من المشاكل الدينية والأخلاقية التي لاقيناها عند قتل الأجنة المبكرة جدا (الأرومة)، وذلك للحصول منها على الخلية الجذعية الجنينية. هذه الاختلافات والانحناءات البيولوجية العجيبة والخطيرة، تجعلنا نتريث في تعريف الأشياء، فهل الآن نستطيع أن نقول إن الخلية الجذعية البالغة هي خلية جذعية بالغة ومحدودة القدرات؟! أعتقد لا. وعموما وكما أشرنا في البداية إلى أن هناك شروطا وضعت لكي نقول إن هذه الخلية هي خلية جذعية بالغة وليست خلية أخرى.

الشروط التي يجب توافرها في الخلية الجذعية البالغة

أردنا أن ننتظر قليلا بسرد الشروط الواجب توافرها في الخلية الجذعية البالغة، حتى يتسنى لنا التعرف جيدا على طبيعة هذه الخلية، ولكي نقول إن هذه خلية جذعية بالغة يجب أن تتوافر فيها الصفات الآتية:

١ ـ أن تكون ذات برنامج وراثي يمكنها من الانقسام وتجديد نفسها بنفسها، أي تحافظ باستمرار على بقاء نوعها على مدى عمر الكائن الحي.

٢ ـ أن تكون لديها القدرة على استنساخ نفسها Clonogenic طبق الأصل في المختبر، أي أنها تستطيع إنتاج سلالة خلايا مطابقة لها وراثيا مطابقة تامة، والتي بدورها سوف تعطي جميع أنواع الخلايا المتخصصة المناسبة للنسيج الذي توجد فيه.

٣ ـ أن تكون لديها ـ وكذلك الخلايا الجديدة المستنسخة منها ـ القدرة على إعطاء خلايا كاملة التخصص ناضجة تماما، منسجمة مع من حولها من خلايا، لها نفس تخصص خلايا النسيج الذي توجد فيه. فإن كانت خلايا النسيج لها خاصية الإفراز مثلا كانت هذه الخلايا المتكونة لها نفس الخاصية، كما تتطابق معها في وجود الواسمات أو المستقبلات التي تحيط بغشاء تلك الخلايا.



٤ ـ أن يكون برنامجها الوراثي به خاصية اللدونة Plasticity أو التمايز عبر خلوي Transdifferentiation، وهو قدرة الخلايا الجذعية البالغة والموجودة في نسيج ما على التحول إلى خلايا أخرى متخصصة لنسيج آخر ذي نشأة جنينية مختلفة [٦٩].

٥ ـ أن تتحول إلى خلايا وسطية، مثل الخلايا الجنسيةProgenitor والخلايا الأولية Precursor قبل أن تصبح خلايا متمايزة تماما.

نشأة ومصدر الخلية الجذعية البالغة

كما أشرنا من قبل أنه غير معروف حقيقة النشأة الجنينية للخلايا الجذعية البالغة على وجه التحديد، وهذا يضفي مزيدا من الغموض والإثارة في الوقت نفسه على هذه الخلية البالغة الطور والعمر والبالغة الأهمية، ويخلق تحديا جديدا أمام الباحثين. غير أن البعض يدعي أن الخلية الجذعية البالغة هذه قد تخلقت وتنحت جانبا، منزوية بعيدا في فترة التنامي الجنيني المبكر، وبذلك ابتعدت عن التمايز إلى خلايا متخصصة، وظلت محتفظة بخصائصها الأولية هذه إلى أن حان وقت الاستفادة منها في نسيج أو عضو ما في الجسد في حاجة إليها. بيد أن البعض يعتقد أنها مجرد خلايا تحولت بطريقة أو بأخرى إلى صورتها الحالية، لكنهم مازالوا يجهلون الكيفية التي تم بها هذا التغير، تماما كما يجهلون أسباب بقائها كامنة غير متمايزة لفترات طويلة، في حين أن جميع الخلايا من حولها تصل إلى مراحل التمايز والتخصص التام. وهنا تكمن إحدى المفارقات المهمة في الجسد، والتي تبرهن على وجود أحداث جلل وصراعات رهيبة تدور داخلنا. فعلى حين أن الخلية الجذعية الجنينية تعطي جميع أنواع الخلايا الأخرى المتخصصة، كانت الخلية الجذعية البالغة تنزوي جانبا بعيدا عن التغيرات الرهيبة الدائرة من حولها، وتنظر بعين واعية نحو المستقبل، ثم تروح بعد ذلك تعطي، ولكن في تحفظ وبشروط معينة مسبقة.

وبشكل عام فإن الخلية الجذعية البالغة توجد متناثرة أو منتشرة في أنسجة الجسد كله، وتتصرف وتؤدي وظيفتها طبقا للمكان التي توجد فيه. مثال شهير ومهم للخلية الجذعية البالغة وهي الخلية الجذعية

المصنعة لخلايا الدم، والتي توجد بشكل دائم في نقي العظم، ثم تتمايز إلى جميع أنواع خلايا الدم البالغة. وهذا يعني أن الوظيفة الأساسية للخلية الجذعية البالغة بصفة عامة والمصنعة للدم بصفة خاصة، هي عملية تعويض وإحلال لخلايا الدم الجارية في الدورة الدموية سواء الناقص منها أو المَعِيب، ومد الدورة الدموية دائما بخلايا الدم التي لا غنى للجسم عنها (٧٠). وهي تختلف عن الخلايا الظهارية المبطنة للجهاز الهضمي، وتحديدا خلايا الأمعاء الدقيقة، والتي تتمايز فيها الخلية الجذعية الظهارية للمعى تبعا لاحتياجات المعى نفسه (٦٨) أي أن تمايز أو عدم تمايز الخلية الجذعية البالغة يكون تبعا لبيئة الخلية وللمؤثرات المحيطة بها.

الأدلة التي تثبت وجود ما يسمى بالخلية الجذعية البالغة

توجد ثلاث طرق للتأكد من أن هذه الخلية التي بين أيدينا هي خلية جذعية بالغة:

١ ـ تُوسم Labeled الخلايا ـ التي نعتقد أنها جذعية بالغة ـ بمادة كيميائية معينة، وذلك داخل النسيج الحي ثم نتتبع رحلتها بعد ذلك.

٢ ـ تُعزل هذه الخلايا موضع الاختبار من نسيج ما وتُوسم، ثم تُزرع فيه ثانية، ثم ننظر ما سوف تتحول إليه.

٣ ـ تُعزل هذه الخلايا محل الاختبار ثم تنمى في المختبر ثم تعالج بطرق مختلفة، مثل إضافة عوامل محفزه للنمو أو إدخال جينات توجه الخلية لكي تتمايز إلى نوع معين من الخلايا المتخصصة.

الأعضاء والأنسجة التي عثر فيها على الخلايا الجذعية الناضجة

البنكرياس ، الكبد ، قرنية العين ، الشبكية ، المخ، الحبل الشوكي، نقي العظام، الأوعية الدموية، الدم الطرفي، العضلات الهيكلية، بين خلايا الطبقة الظهارية للجلد، وفي التجاويف الواقعة بين الخلايا المبطنة للجهاز الهضمي، ولب الأسنان، ودم الحبل السري، جراب الشعرة، ومن الملاحظ أن جميع هذه الأنسجة والأعضاء مصدرها الطبقات الجرثومية الجنينية الثلاث.



الخلايا الأولية الوسطية

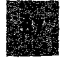
كان لابد أن نشير إلى هذه الخلايا الأولية Precursor /progenitor نظرا إلى تشابهها مع الخلية الجذعية البالغة، ولصعوبة التمييز بينها وبين الخلايا الجذعية البالغة الموجودة في نسيج أو عضو ما. الخلايا الجذعية البالغة قبل أن تتمايز إلى أنواع متخصصة من الخلايا لابد لها أن تمر بمرحلة وسطى، وتسمى خلاياها حينئذ بالخلايا الأولية [٧١]. وهي سواء وجدت في أنسجة الجنين أو في أنسجة شخص بالغ تكون غير متخصصة إلى حد ما، بمعنى أنها ناقصة التمايز أو متخصصة تخصصا جزئيا، وبينما هي كذلك تسعى جاهدة إلى النضج والتمايز الكامل، مسايرة بذلك في ندية عملية تقدم مراحل التنامي الخلوي إلى الأمام، والتي بدورها تسعى إلى كمال واكتمال الجنين. لذا فإن هذه الخلايا الوسطية Intermediate cell types (Precursor /progenitor) ليست خلايا جذعية حقيقية، وذلك لعدم قدرتها على إعطاء كل أنواع الخلايا المتخصصة في نسيج ما. مثال ذلك أن الخلايا الأولية في نقي العظم Progenitor Cells تعطي خلايا الدم المسماة الخلايا الليمفاوية B lymphocytes T& وكذلك الخلية الطبيعية القاتلة Natural killer cell فقط ولا تستطيع إعطاء بقية الخلايا الدموية الأخرى، مما جعلها تفتقد صفة مهمة للغاية مميزة فقط للخلايا الجذعية. غير أن البعض يعتبر أن وجود خلايا Progenitor في نسيج ما، هو بديل عن الخلايا الجذعية البالغة بقدر ما هو دليل على وجودها، كما أنها تقوم بوظائف مهمة ذات قيمة سنعرفها بعد قليل.

كيفية التمييز بين الخلايا الأولية الوسيطة وبين الخلايا الجذعية الناضجة الموجودة في نسيج ما.

- الخلية الجذعية البالغة غير متخصصة كما هو معروف، عندما تنقسم تعطي خليتين، إحداهما على الأقل خلية جذعية مطابقة للأصل تماما وقادرة على الانقسام مرة ثانية، أما الخلية الأخرى فتكون خلية متخصصة، وذلك بالطبع طبقا لظروف معينة يجب توافرها.

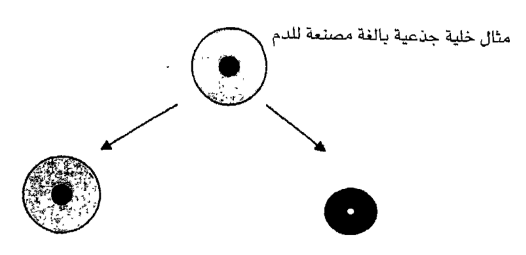
- أما الخلية الأولية الوسيطة فهي على النقيض من الخلية الجذعية البالغة، وذلك في المسار الذي تتخذه في الانقسام فهي إما:

١- أن تعطي مزيدا من الخلايا الأولية المطابقة لها، أو

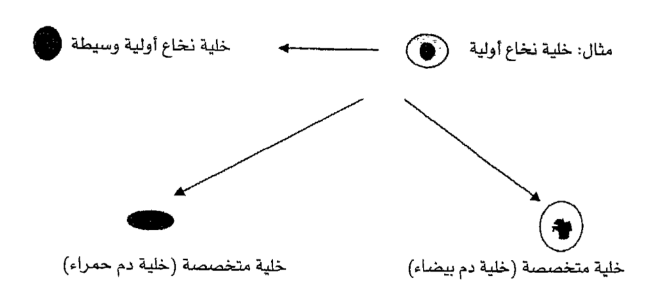


٢ـ تعطي خليتين متخصصتين، دون أن تمتلك أي منهما المقدرة على الانقسام إلى خلايا أخرى من نوعها نفسه. (انظر الشكل ٧) الذي يبين الفرق بينهما.

- خلية جذعية بالغة:



- خلية أولية وسيطة:



الشكل (٧) يوضح الفرق بين الخلية الجذعية البالغة والخلية الأولية الوسيطة



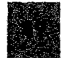
وظيفة الخلايا الأولية الوسيطة Intermediate precursor cells

١- الإحلال محل خلايا النسيج التي أصيبت أو ماتت، وبذلك تحافظ على تماسك النسيج ووحدته وتضمن استمرارية الأداء الوظيفي للنسيج. مثال ذلك ما يحدث في حالات إصابات المخ، وكذلك الكبد التي تكون عرضة دائما لفيروسات غازية معتدية أو سموم متسللة في غفلة غير مقصودة من أسلحة الجسد الدفاعية.

٢- أنها تستطيع أن تعطي أنواع من الخلايا المتخصصة والمرتبطة بنوع الخلية الأولية، فمثلا خلية الليمف الأولية Precursor lymphocyte تعطي الخلايا الليمفاوية كاملة التخصص T- lymphocytes و ـ B وكذلك الخلية القاتلة الطبيعة Natural Killer Cell ولا بد أن نذكر أن هذا التحول من خلايا أولية وسطية إلى خلايا كاملة التخصص يجب أن تتوافر له ظروف معينة مناسبة حتى يتم، كإشارات معينة أو رسائل كيميائية أو نواتج أيض أو هدم أو خلل ما في النسيج.

خاصية اللدونة في الخلية الجذعية البالغة Transdifferentiation or Plasticity

إذا كان برنامج الخلية الجذعية البالغة برنامجا بالغا ذا محدودية، فهو أيضا به حنكة الكبار البالغين وحكمة الخبراء الراشدين، وليس أدل على هذه الحنكة وتلك الخبرة من مقدرة البرنامج على الانقلاب على نفسه وعلى المألوف منه، وذلك من خلال خاصية فريدة مميزة له ومميزة للخلية الجذعية البالغة وهي خاصية اللدونة .Plasticity والمقصود باللدونة أو التمايز عبر خلوي، هو قدرة الخلايا الجذعية البالغة والموجودة في نسيج ما على التحول إلى خلايا أخرى متخصصة لنسيج آخر مختلف عن الأول في النشأة الجنينية [٧٠]. خاصية مهمة للغاية عثر عليها في الخلايا الجذعية البالغة وأصبحت مميزة لها، فالخلايا البالغة الموجودة في نسيج ما، مثال الخلايا الجذعية المصنعة للدم، لها القدرة ـ تحت ظروف معينة ـ على التحول أو التمايز إلى خلايا متخصصة مختلفة تماماً عن خلاياها الأساسية، وهي الدم في هذه الحالة، إلى خلايا عصبية [٧١ و٧٢] والتي توجد في نسيج مختلف تماما في نشأته الجنينية وهو المخ! وممكن يحدث العكس، أي نحول خلايا المخ الجذعية البالغة إلى دم [٧٣]. إذن فاللدونة ليس المقصود بها اختلاف مكان الخلية وتخصصها فحسب ـ فهذه ليست لدونة



بل قد تكون مقدرة من نوع ما ـ لكنه اختلاف مغايرة في النشأة الجنينية. بمعنى أن خلايا الدم التي اشرنا إليها تنشأ من وريقة الميزوديرم، في حين أن خلايا الجهاز العصبي تنشأ من وريقة مغايرة تماما وهي وريقة الإيكتوديرم. لكن لا بد أن نعلم أن تحول الخلية الجذعية لنسيج ما إلى خلية أخرى متخصصة لنسيج آخر، ليس شرطا أن يحدث بين نسيجين قد نشآ في طبقتين جنينيتين مختلفتين، بيد أنه يحدث أيضا بين نسيجين قد نشآ من وريقة جنينية واحدة وواحدة فقط. مثال على ذلك أن الخلية الجذعية البالغة في نقي العظام وهي ميزوديرمية الوريقة الجنينية يمكن أن تتحول إلى خلايا العضلات الهيكلية، وخلايا القلب المتخصصة، والكبد، وهي جميعا أيضا خلايا ميزوديرمية الوريقة الجنينية [٧٤-٧٩]. وهكذا مع جميع الأنسجة التي توجد بها خلايا جذعية بالغة سنجد بها خاصية اللدونة.

كيفية توصل العلماء إلى معرفة خاصية اللدونة في الخلايا الجذعية البالغة؟

من الواضح أن هذه ليست مهمة سهلة، فعملية الحصول ـ من خلية جذعية بالغة لنسيج ما ـ على أنواع من الخلايا المتخصصة لنسيج آخر يختلف تماماً عن الأول في نشأته الجنينية، عملية غريبة بل وغير متوقعة على الإطلاق.

بيد أن الله دائماً يريد أن يبين لنا أمورا ما كانت أبدا في الحسبان، فمن من الباحثين تخيل هذه الخاصية الفريدة العجيبة؟! إن هذه الخاصية خالفت كل نواميس المنطق والطبيعة المتفق عليها، بل خالفت كل قوانين البيولوجيا المتعارف عليها. إلا أن طلاقة قدرة الله سبحانه وتعالى، تجسمت أمام الباحثين في خلية نادرة صغيرة تائهة بين جبال الخلايا الجسدية الهائلة العدد والمختلفة الأشكال والمتعددة الوظائف، لتثبت لنا أنه سبحانه وتعالى على كل شيء قدير، وأننا لا نعلم شيئا جديدا حتى تظهر لنا أشياء وأشياء غير معروفة، بل وتجد علينا أشياء من بين الأشياء غير المعروفة غريبة وعجيبة كل العجب.

لقيت هذه الخاصية ترحيبا شديدا في الأوساط العلمية العاملة في هذا المجال، لذلك قام الباحثون بزرع الخلايا الجذعية البالغة لنسيج ما في نسيج آخر يختلف تماماً عن النسيج المصدر، ثم تتبعوا تطورها، وهي تتحول إلى خلايا متخصصة عاملة من نفس خلايا النسيج الجديد! وتمت هذه العملية



عن طريق أخذ خلية جذعية بالغة من فأر معدل وراثياً لكي ينتج مادة ذات علامة معينة مميزة لجميع خلايا هذا الفأر. إذن لدينا الآن خلية جذعية بالغة موسومة Labeled، أخذت من نسيج معين ثم زرعت في نسيج آخر مختلف تماما، وبتتبع مسارها وجدوا أنها قد تداخلت بين خلايا بيئتها الجديدة، وتمايزت إلى خلايا متخصصة بالغة مطابقة تماما لخلايا النسيج الجديد، ومختلفة بذلك عن خلايا مصدرها الأول!

نستنتج من هذه الخاصية المعروفة بخاصية اللدونة، أن الخلايا الجذعية البالغة تتأثر - من دون شك - بالبيئة المحيطة بها، إلى درجة أنها تتصادق وتتآلف مع خلايا النسيج الجديد، وتصبح واحدة منها وجزءا لا يتجزأ من تكوينها، وتتغذى على طعامها وتشرب شرابها حتى تصبح قلباً وقالباً مثلها. وقد تنسجم في بيئتها الجديدة وتستقر وتسكن نهائياً بها، وحينئذ تتمايز إلى أنواع من الخلايا المتخصصة لهذا العضو أو ذاك النسيج، وهي بذلك تضرب المثل في إخلاص المهاجر لأرضه الجديدة والتي وفرت له كل شيء. وتعتبر الخلية الجذعية البالغة والتي مصدرها المخ ونقي العظام، هي أكثر الخلايا التي جربت فيها خاصية اللدونة. لذلك فإن خاصية اللدونة التي تتميز بها الخلايا الجذعية البالغة، سوف تؤدي دورا مهما للغاية في العلاج في المستقبل، خاصة في أمراض الجهاز العصبي وأمراض الدم، وبذلك تكون خاصية اللدونة قد أضافت نوعا آخر من الأهمية للخلايا الجذعية البالغة. وبذا يكون العلماء قد نجحوا في تحويل الخلية الجذعية البالغة في المختبر إلى أي نوع من الخلايا التي هم يريدونها.

ولابد أن نشير هنا إلى أن أهم خلية جذعية بالغة في الجسد، هي الخلية الجذعية المنشئة للدم، والتي سنرى استخدامات كثيرة لها عبر الفصول المقبلة.

لكن من المهم أن نذكر أن لكل قاعدة شواذ، حيث وجد بعض الباحثين أن بعض الخلايا الجذعية البالغة، قد أُخذت من أنسجة معينة وزُرعت في أنسجة أخرى مختلفة، وأعطت خلايا متخصصة لكنها من نفس نوعية خلايا نسيجها الأول التي أتت منه! أي أن خاصية اللدونة لا تحدث أحيانا، ولا توجد أسباب معروفة لهذا الشذوذ عن المألوف!

ويتبقى سؤال عن عمر الخلية الجذعية البالغة، وهل تعجز وتشيخ كبقية خلايا الجسد؟!

وللإجابة عن هذا السؤال المهم سنفرد له فصلا كاملا.



أوجه التشابه والاختلاف بين الخلية الجذعية الجنينية والخلية الجذعية البالغة

أعلم - عزيزي القارئ - أن الأمور باتت مختلطة عليك إلى حد ما، فما بين الخلايا الجذعية الجنينية والبالغة متشابهات كثيرة، غير أن هناك اختلافات كثيرة أيضاً. وسوف نعقد مقارنة بينهما حتى تتبين لنا وعلى وجه الدقة ماهية كل من هاتين الخليتين الجذعيتين الثمينتين الساحرتين والنادرتين أيضا.

أوجه التشابه بين الخلية الجذعية الجنينية والخلية الجذعية البالغة

- تتفق كل من الخليتين الجذعيتين الجنينية والبالغة في أن كلا منهما لديه القدرة على الانقسام وتجديد نفسها لإعطاء خليتين مطابقتين للخلية الأصل، كما أن كلا منهما لديها القدرة على إعطاء خلايا متخصصة - في ظروف معينة - تؤدي وظائف معينة.

- تُعزل كل منهما بالطريقة نفسها، وهي في حالة عدم تخصص Unspecialized state، أو كخلايا لم تتخصص بعد، ويعتمد الباحثون في عزل كل منهما على الواسمات أو المستقبلات المنتشرة بسطح كل منهما. كما اعتمدوا على وجود بروتينات داخل الخلية عُبر عنها بوساطة جينات خاصة، هذه البروتينات مميزة للخلايا ولمراحل التطور التي تمر بها وهل تمايزت أم ليس بعد؟

- أي من الخليتين لديها القدرة على الانقسام وإعطاء خلايا متخصصة إذا زرعت في نسيج ما في حيوان سبق أن عطل جهازه المناعي حتى لا يتم لفظ الخلايا الجديدة.

- كل منهما لديها القدرة على أن تهاجر Homing وتعسكر عند موقع الإصابة، فهذه الخلايا عند زراعتها في نسيج ما سوف تعطي خلايا متخصصة لديها القدرة على الانتقال إلى مكان التلف أو مكان الجرح في الجسد، حيث يروق السكن ويحلو المقام في تلك البقعة المصابة، ومن ثم المشاركة في إصلاحها.

أوجه الاختلاف بين الخلية الجذعية الجنينية والجذعية البالغة

- مصدر الحصول على كل منهما

الخلية الجذعية البالغة ليست معروفة المصدر على وجه الدقة، إلا أن الباحثين عثروا عليها في عدد من أنسجة الجسد، وهي على الرغم من أنها موجودة تبقى نادرة. أما الخلية الجذعية الجنينية، فيُحصّل عليها أولا كمجرد



خلايا جنينية من الأرومة (تحديداً من خلايا الكتلة الخلوية الداخلية أو من خلايا الإبيبلاست) ثم لا تسمى خلايا جذعية جنينية إلا بعد أن تنمى في مستنبت خارج جسد الكائن الحي، وتمر بمراحل تطورية معينة، عندئذ وعندئذ فقط نستطيع أن نقول أن هذه هي الخلايا الجذعية الجنينية.

- سلوكها في المختبر

الخلية الجذعية الجنينية إذا زرعت في المختبر - في ظروف معينة - فإنها تكون خلايا متلاصقة، لديها القدرة على التمايز بطريقة تلقائية، معطية بذلك عددا من أنواع الخلايا المتخصصة، وهذا لا يحدث في الخلايا الجذعية البالغة عند زراعتها.

- سلوكها بعد الحقن في الكائن الحي

الخلية الجذعية الجنينية إذا أخذت من المختبر وزرعت في فأر سبق تعديل جهازه المناعي - لتجنب لفظ الجسد للخلايا المنزرعة - فإن هذه الخلايا سوف تتمايز جزئياً (خلايا متخصصة جزئيا)، وتكون أنواع من الخلايا ناقصة التخصص داخل ما يعرف بالكتل السرطانية masses Teratomas، وبذلك تصبح الخلايا الجذعية الجنينية غير المتخصصة غير صالحة للزراعة أو لاستخدامها في العلاج بهذه الحالة [٥٧]. أما الخلايا الجذعية البالغة غير المتخصصة إذا زرعت في نسيج ما فإنها تتحول لكي تعطي خلايا مطابقة تماما لخلايا النسيج، وذلك لتميز برنامجها بوجود خاصية اللدونة Plasticity التي تحدثنا عنها من قبل، مما يجعلها أهلا لاستخدامها في العلاج أو في الإحلال محل أجزاء تالفة في نسيج أو في عضو ما [٩٦].

- وفرة القدرات Pluripotency

الخلية الجذعية الجنينية تمتلك خاصية وفرة القدرات، أي قدرتها على التمايز لكي تعطي جميع أنواع الخلايا المتخصصة والتي تنتج من الوريقات الجرثومية الجنينية الثلاثة Three embryonic germ layers وهي الإيكتوديرم والميزوديرم والإندوديرم. أما الخلية الجذعية البالغة فهي في الواقع ذات قدرات متعددة Multipotent فقط لإعطاء جميع خلايا النسيج الحي التي تعيش فيه، مثال الخلية الجذعية البالغة في المخ Neural stem cellتستطيع أن تعطي كل خلايا المخ. أما إذا خرجت منه إلى المختبر فهي تفقد هذه الخاصية! فهي في هذه الحالة ليست ذات قدرات متعددة، إلا أن هناك استثناءات لذلك كما سنرى في بقية القصة الكاملة في الفصول المقبلة.

ـ القدرة على البقاء خارج الجسد

في المختبر استطاع الباحثون الحصول على الخلايا الجذعية الجنينية البشرية بكميات كبيرة جدا، ثم نميت وراحت تنقسم ـ وهي مازالت محتفظة بحالتها كخلية غير متخصصة ـ لعدة أجيال. أما الخلايا الجذعية البالغة، فحينما حاول الباحثون عزلها وزراعتها وتنميتها في المختبر، فقد انقسمت بدرجة محدودة، ثم ما لبثت أن تمايزت وأصبحت خلايا متخصصة. وفي هذا اختلاف مع الخلايا الجذعية الجنينية التي تعطي نفس الخلايا لأجيال وأجيال دون أن تتمايز أو تتخصص.

ويعتبر توقف الخلايا الجذعية البالغة عن الانقسام مشكلة تقف أمام طموح الباحثين في الحصول على أكبر عدد من الخلايا التي يحتاجون إليها في عمليات الزراعة والعلاج. ومثال لذلك الخلايا الجذعية البالغة المنشئة للدم التي عزلت من الدم أو من نقي العظام ثم زرعت في المختبر، إلا أنها توقفت بسرعة عن الانقسام، بيد أن هذه الخلايا بعينها وجد أنها تنقسم إذا زرعت في نسيج الكائن الحي سواء كان حيوانا أو إنسانا، وتعطي خلايا متخصصة مطابقة لخلايا النسيج المنزرعة فيه.

ومما هو جدير بالملاحظة أن كثيرا من الخواص التي عرفها الباحثون عن الخلايا الجذعية الجنينية عرفوها من خلال زراعة هذه الخلايا في المختبر، أما صفات الخلايا الجذعية البالغة فقد عرفوها من خلال حقن حيوانات التجارب كالفأر، بخليط من تلك الخلايا البالغة.





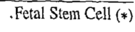
7

الخلية الجذعية في الجنين اليافع (*)

المقصود هنا بالجنين اليافع (Fetal) هو البالغ من العمر ما بين أربعة إلى عشرة أسابيع، أو حتى ذلك الذي وصل إلى آخر فترة الحمل، وقد وضعت كلمة «يافع» للدلالة على عمر المصدر الذي منه جاءت الخلية الجذعية، وأيضا للتمييز بينها وبين الخلية الجذعية الجنينية التي مصدرها الجنين المبكر جدا، وهو في اليوم الخامس تقريبا من عمر التوتية. والخلايا الجذعية من الجنين اليافع توجد في جميع أنسجة جسم الجنين المتنامي، ففي جسد جنين يتنامى بسرعة لا بد من وجود كميات كبيرة من هذه الخلايا الجذعية في جميع الأنسجة، التي تنمو وتكثر وتتمايز بسرعة كبيرة جدا، لذا فإن الأجنة في هذا العمر تمتلك كما كبيرا جدا من الخلايا الجذعية، التي لديها قدرة عالية على إعطاء جميع أنواع خلايا النسيج، وتعتبر الأنسجة الجنسية التي ستصبح مبيضا وخصية، وكذا أنسجة المخ، من أغنى أنسجة الجنين اليافع بهذه الخلايا [٥١]

«إنها خلايا تقبل البصمات الوراثية الأخرى من كل الخلايا»

المؤلف



(*) Fetal Stem Cell.



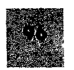
مميزات الخلايا الجذعية في الجنين اليافع:

● هي خلايا متعددة القدرات Multipotent في النسيج الذي توجد به، بمعنى أنها تستطيع إعطاء جميع خلايا النسيج الموجودة فيه، لكنها لا تستطيع أن تعطي خلايا نسيج آخر ليست بينها وبينه صلة مكان أو حتى زمان! فعلى سبيل المثال الخلايا الجذعية المنشئة للدم في الجنين اليافع Fetal Hematopoietic Stem cell تعطي جميع أنواع خلايا الدم الحمراء والبيضاء وخلايا المناعة، لكنها لا تعطي خلايا نسيج آخر كالمخ - مثلا - كما هو معلوم حتى الآن، ولكن قد يتغير ذلك تماما في المستقبل القريب. وهي بذلك لم تطاول الخلايا الجذعية الجنينية في خاصية وفرة القدرات العامة Pluripotency، بيد أنها تتشابه مع الخلايا الجذعية البالغة للنسيج نفسه في أشياء كثيرة، الأمر الذي يطرح تساؤلا مهما - دون وجود أجوبة عنه - عما إذا كانت هذه الخلايا الجذعية البالغة لنسيج ما هي عينها الخلايا الجذعية للجنين اليافع أم لا؟!

- تتميز خلايا الجنين اليافع الجذعية بقدرة عالية جدا على الانقسام بسرعة، وأيضا بقدرتها الفورية على إفراز عوامل النمو المختلفة، لتدفع بها نفسها ومن حولها من خلايا إلى الانقسام والنمو، كل ذلك يمكنها من مساعدة خلايا النسيج المصاب على استعادة عملها مرة أخرى وبسرعة.

- تتميز الخلايا الجذعية من الجنين اليافع بميزة تجعلها بحق أكثر خلية مؤهلة للعلاج الجيني والخلوي عن غيرها من الخلايا وخصوصا الخلايا الجذعية، وهي عدم وجود خاصية التضاد المناعي أو ما يسمى بـ «Antigenicity» مع الأنسجة الغريبة عنها، لكأني بعمرها الصغير البريء لم تألف الحقد والضغينة في جينومها بعد، ومن ثم لم يكن فيه مكان يرفض الآخرين. وبمعنى آخر فإنها خلايا تقبل جميع البصمات الوراثية الأخرى من كل الخلايا، فلا تعارض على الإطلاق مع أي منها إذا دخل عليها أو دخلت عليه.

- جعلتها الخاصية السابقة تتفوق على خلايا نقي العظام الجذعية، وكذا خلايا الحبل السري الجذعية، في أنها تُزرع في مريض لديه سرطان أو مرض مناعي أو أي أمراض وراثية أخرى، من دون البحث عن معطى مطابق مناعيا للمريض لتجنب اللفظ المناعي.



- هناك ما يعرف برد فعل خلايا المضيف ضد الخلايا المنزرعة به أو Graft versus Host Reaction، حيث تقوم الخلايا المنزرعة بمهاجمة خلايا المضيف، والتي تحدث مع نقل خلايا نقي العظام والحبل السري إلى المريض، مما ينتج منه مضاعفات قد تكون مميتة، وهكذا فبدلا من علاج المريض بها تكون سببا في موته! هذه الأحداث الجسيمة لا نراها مع خلايا الجنين اليافع الجذعية حين تنقل إلى المريض.

- مجموع هذه الخواص الفريدة يجعل الخلية الجذعية للجنين اليافع قادرة على التدخل، ليس فقط في علاج العديد من الأمراض في الوقت نفسه، لكن أيضا في علاج عدد كبير من المرضى في وقت واحد، فمثلا هناك أمراض عصبية تحتاج في علاجها إلى الكثير من الخلايا والانقسامات المختلفة، كأمراض تلف الحبل الشوكي، التي يصاب فيها بالتلف أكثر من نوع من الخلايا العصبية.

أهم أنواع الخلايا الجذعية للجنين اليافع:

١ـ الخلايا الجذعية الكبدية المنشئة للدم للجنين اليافع Fetal liver Hematopoietic stem cell (fetal liver HSC)

هي خلايا جذعية مصنعة للدم، لكنها ليست في نقي العظام كالمعتاد ولكن في الكبد! ودائما المقارنة توضح الفروق بين الأشياء، لذا فحينما قارنوا بين الخلايا الجذعية الكبدية المنشئة للدم للجنين اليافع والخلايا الجذعية البالغة المنشئة للدم في نقي العظام، وجدوا أن هناك اختلافات مهمة في ما بينهما، كان أهمها أن الخلايا الجذعية الكبدية للجنين اليافع لديها الأنتيجينات هلا أو (هـ. ل. أ) Human leukocyte antigens (HLAs) النوع I والنوع II أقل تماما من التي فوق أسطح الخلايا الجذعية البالغة المصنعة للدم في نقي العظام، بل إن الخلايا الجذعية الكبدية في الجنين اليافع في المراحل المبكرة لا توجد عليها إطلاقا هذه الأنتيجينات! وبالتالي فإن عملية اللفظ المناعي عند زراعتها في جسم المريض تمر من دون أي مشكلات. زد عليه أن الخلايا الجذعية الكبدية المنشئة للدم من الجنين اليافع حين تزرع في المريض، تعطي أعدادا ضخمة جدا ومتنوعة من خلايا الدم والمناعة أكثر بكثير من التي تعطيها الخلايا الجذعية البالغة المنشئة للدم، التي مصدرها نقي العظام. وهو ما يجعلنا نقول إن الخلايا الجذعية الكبدية المنشئة للدم من الجنين اليافع أحسن في العلاج من تلك البالغة التي مصدرها نقي العظام البالغ.

٢ - الخلايا الجذعية العصبية من الجنين اليافع Fetal CNS Stem Cells

توجد بكثرة في مخ الجنين اليافع، وتعطي خلايا أولية عصبونية، التي بدورها تتحول إلى جميع خلايا المخ، مثل خلايا العصبونات وكذا الخلايا الدبقية، وتشمل الخلايا النجمية والخلايا قليلة الزوائد، كما أن الخلايا الجذعية العصبية البالغة تفقد قدراتها على إعطاء الخلايا المتخصصة مع التقدم في العمر، كما أن أهم خاصية بخلية جذعية بالغة - وهي خاصية اللدونة، تقل مع التقدم في العمر أيضا [٨٠ و٨١].

٣ - الخلايا الجذعية اللُحمية من الجنين اليافع Fetal mesenchymal stem cells (fetal MSC)

هي من الخلايا الكثيرة والمتنوعة التي تعج بها أنسجة الجنين المتنامي، وهي تُستحث في المختبر لتعطي العديد من الخلايا المتخصصة، كالخلايا العظمية الأولية، وكذا الخلايا الغضروفية والخلايا الدهنية، كما أنها تختلف عن الخلايا الجذعية اللحمية البالغة من نقي العظام، حيث يمكنها أن تتمايز إلى خلايا عصبونية وخلايا الدم وخلايا العضلات الهيكلية. أضف إلى ذلك قدرتها العالية على الانقسام في المختبر والتي تزيد ١٢ مرة على قدرات خلايا الميزنكيما البالغة. كما أن الخلايا الجذعية اللحمية للجنين اليافع في نقي العظام أكثر بكثير من الخلايا الجذعية اللحمية الموجودة في نقي العظام البالغ.

ومما يجب ذكره هنا، أن مجموعة من الباحثين في كل من المملكة المتحدة وسنغافورة تمكنوا من تحويل الخلايا الجذعية اللحمية للجنين اليافع إلى خلايا عضلات هيكلية، حين عرضوا الخلايا لمادة تسمى جاليكتن - ١ أو Galectin - 1، كما وجدوا فيها مقدرة على إصلاح أمراض العضلات الانحلالي مثل الحثل العضلي Muscular dystrophies [٨٢].

وعلى رغم أن الخلايا الجذعية اللحمية البالغة، تمتلك فوق أغشيتها أنتيجينات متوسطة الكم من النوع HLA I وقليلا جدا من النوع HLA II، ومن ثم فهي أحسن من غيرها في تجنب اللفظ المناعي عند دخولها إلى جسد المريض، فإن الخلايا الجذعية اللحمية من الجنين اليافع فاقتها في الخداع المناعي بمراحل عديدة، فهي لا تمتلك الأنتيجين HLA II فوق أسطحها البريئة، كما يقال إنها لا تمتلك النوع الأول أيضا! وهي بذلك تكون قد فقدت الشعور بالغرباء عنها، وهو المطلوب تماما لاستخدامها بنجاح في

العلاج، مما جعل الباحثين يقولون إن الخلايا الجذعية اللحمية للجنين اليافع، تمتلك برنامجا وراثيا قادرا على أن يعدل ويغير شكل الأنتيجينات التي تعلو أسطح خلاياه طبقا للظروف المحيطة، مما يجعلها بحق خلايا علاجية آمنة لا يخشاها الطبيب المعالِج ولا المريض المعالَج، فلا لفظ مناعيا ولا هم يحزنون، فهي أحسن بكثير من الخلايا الجذعية اللحمية البالغة، ليس فقط مناعيا لكن أيضا بما تمتلكه من مقدرة عالية على الانقسام والتمايز.

استخدامات الخلية الجذعية للجنين اليافع

تقريبا هناك هدفان من اللهاث خلف الخلية الجذعية والبحث فيها ومعرفة أسرارها، الأول هو دراسة بيولوجيا التنامي من خلال معرفة ما يدور في جيناتها من تغيرات طبقا لمراحل التنامي المختلفة، والثاني هو علاج أمراض كانت عصية مستعصية على الشفاء.

وتقريبا كل الأمراض التي يمكن أن تستخدم فيها الخلايا الجذعية البالغة للعلاج، يمكن استخدام الخلايا الجذعية للجنين اليافع بدلا منها. لكن توجد استخدامات علاجية للخلية الجذعية للجنين اليافع، تكون هي الوحيدة القادرة على ذلك دون غيرها ومنها:

- **علاج الجنين داخل الرحم In utero transplantation**

هناك العديد من الأمراض التي تضرب الجنين وهو ما زال في رحم أمه، وعملية علاجها كيميائيا أو بالطرق المعتادة، عملية خطيرة، ليس فقط على الطفل ولكن على الأم أيضا! كما أنها لا تحتمل انتظار الطفل إلى بعد الولادة، لأن الحالة سوف تتفاقم إلى الأسوأ، ومن ثم صعوبة العلاج بعد ذلك، وإدخال الخلايا الجذعية للجنين اليافع داخل الرحم لتصحيح الخطأ الوراثي يكون أحسن من استخدام الخلية الجذعية البالغة، التي بالتأكيد سوف تخسر التنافس أمام المقدرة المهولة التي يتميز بها البرنامج الوراثي للخلية الجذعية للجنين اليافع كما أوضحنا عاليه. ونظرا إلى اختلاف الأمراض وتعددها التي تصيب الجنين قبل الولادة، فإنه يجب معرفة المميزات الخاصة لكل نوع من أنواع الخلايا الجذعية للجنين اليافع المستخدمة في العلاج، ومدى صلاحيتها وكفاءتها للتغلب على المرض المشخص للجنين المريض. ومما لا شك فيه أن الخلايا الجذعية البالغة المنشئة للدم هي أكثر الخلايا الجذعية أُلفة للباحثين، لما لهم معها من خبرات متراكمة عبر السنين، حتى



قبل أن يعرفوا أنها جذعية الهوى. كما أنها تتميز ببرنامج وراثي متعدد القدرات وقدرة انقسامية عالية، وتقريبا كل محاولات استخدام الخلية الجذعية المنشئة للدم لعلاج الجنين في الرحم، وهو في وسط الثلث الأخير من الحمل، قد باءت بالفشل، والسبب بسيط وهو أن الجنين يكون قد ظهر لخلاياه أنتيجينات تلفظ أي خلايا غريبة جذعية أو حتى غير جذعية تقترب منه. وقد جرى التغلب على هذه المشكلة نسبيا بإعطاء الخلايا الجذعية المعالجة للجنين وهو في الثلث الأول من الحمل، إلا أن قلة خلايا الجنين الجذعية المنشئة للدم في الجنين مع محدودية انقسامها في هذه المرحلة بالذات من الحمل، تعوقان عمل الخلايا -الجذعية البالغة المنشئة للدم- المعالجة. على العكس من ذلك حين زرعوا الخلايا الجذعية اللحمية البالغة في رحم حيوان، وجدوا أنها تتميز بخصائص مناعية، جعلتها تهرب من مشكلة لفظ الجنين لها، في أي عمر كان من الحمل! لذا فحين زرعوها مع الخلايا الجذعية البالغة المنشئة للدم والتي رُفضت من قبل، وجدوا أنها قُبلت ولم تُلفظ، مما يؤكد أن الخلايا الجذعية اللحمية بنوعيها البالغة واليافعة تُحسن من عملية استخدام الخلايا المنشئة للدم في العلاج داخل الرحم [٨٣]. لذا كان لابد من استخدام الخلايا الجذعية اللحمية للجنين اليافع التي لا نخشى منها مشكلة المناعة كما علمنا، فحين زرعت في جنين الغنم وهو في الرحم، وجدوا أن الخلايا الجذعية اللحمية للجنين اليافع موجودة في الكثير من الأعضاء والأنسجة وإن كان وجودا قليلا، وهو ما يدل على إمكان نجاح توزيع العلاج إلى الأماكن التي نريدها في الجنين وهو ما زال في بطن أمه! وهناك حالة تسمى بالعوز المناعي الشديد المرتبط بالصبغي الجنسي اكس X-linked severe combined immunodeficiency قد نجح علاجها وهي في الرحم، باستخدام خلايا الكبد الجذعية من الجنين اليافع [٨٤].

- **في العلاج بالجينات Gene Therapy**

لعل من يعملون في مجال العلاج بالجينات أدركوا تماما أنهم أُغيثوا من السماء بالاكتشاف الذي يسمى بالخلية الجذعية، فقد كانوا يعانون مشكلة توصيل الجين إلى المكان المراد تصحيح المرض به بطريقة مرضية، والوعاء الذي كانوا يستخدمونه كان هو الفيروسات، ولك أن تتخيل ما قد يحدث من مشاكل من جراء استخدام كائن حي تدخله برغبتك إلى جسد المريض! لكن حين تذهب الخلايا للحديث مع الخلايا،

يكون الأمر سهلا، سلسا، طبيعيا، فالجميع من الطبقة نفسها ومن النوع نفسه وباللغة نفسها، ولا خوف من حدوث ضرر ضد الجسد كما تفعل الفيروسات!

بيد أن الموضوع ليس فقط لغة خلايا بالطبع، فالجسد به أكثر من ٢٢٠ نوعا من الخلايا، لكن نحن نقصد فقط تلك الخلايا التي تدخل الجسد محملة بالجين، ويجب عليها أن تستمر وتستمر وتنقسم وتبقى، وبذا نضمن وجود الجين المعالج باستمرار في الجسد. لذا فقد بزغت الخلية الجذعية أمام باحثي العلاج بالجينات كالشمس، وقد حلت لهم مشكلات لا حصر لها، وقفزت بالبحث في هذا المجال الممتع قفزات كبيرة، ووفرت لهم سنين طويلة وأموالا كثيرة. والآن أخذوا الجين المعالج وأدخلوه في الخلايا الجذعية المنشئة للدم من الجنين نفسه، وذلك في المختبر، ثم أعادوا الخلايا المحملة بالجين مرة أخرى إلى الجنين داخل الرحم. وقد نجحت هذه الطريقة، إذ أن الطفل الوليد قد أخذ الجين وبدا سليما، إلا أن خوف الباحثين ظهر حين أُصيب طفلان بالسرطان ـ عولجا بالجينات ـ بعد ولادتهما، وقد أرجعوا ذلك إلى الفيروس الذي حمل الجين المعالج، إذ ربما يكون قد أحدث طفرة في جينات السرطان في الجينوم الكبير. لذا كانت خلية الميزنكيما الجذعية من الجنين اليافع قد ظهرت في الوقت المناسب، فهي من دون شك تتفوق على الخلايا الجذعية المنشئة للدم للجنين اليافع، وذلك لأنها كما عرفنا لديها قدرة عالية جدا على الانقسام ومواصلته، وذات كفاءة عالية في قبول الجين المعالج بين جيناتها، وأيضا قدرتها على الاستقرار والانسجام في وسط الخلايا المنزرعة بينها، ومقدرتها على التمايز إلى معظم خلايا النسيج التي به زرعت وعلى خيراته نمت، ثم مقدرتها بعد الاستقرار في النسيج الجديد على التمدد والانتشار، ومن ثم نشر الجين المعالج إلى كل النسيج، أيضا يمكن توجيهها إلى النسيج المراد علاجه من دون غيره عن طريق الربيطة، وفوق هذا وذاك لا نستطيع أن ننسى أنها مناعيا مسالمة لا يحمل برنامجها الوراثي أي ضغائن ضد أي خلية قريبة أو بعيدة، ومن ثم تعطى للمريض من دون خوف من أن يلفظها جسده أو تُهاجم من خلاياه.

وهناك العديد من الأمراض الوراثية الخطيرة المنتظر علاجها بهذه الخلايا منها:



- المخاط عديد السكريات Mucopolysaccharidoses.
- تراكم الغانغول المخي Cerebral gangliosidosis.
- تآكل الطبقة البيضاء للمخ Leucodystrophies.
- أمراض هشاشة العظام Osteogenesis imperfecta.
- الحثل العضلي Muscular dystrophy.

وهكذا بدا جليا أن الخلية الجذعية من الجنين اليافع، وخصوصا الخلايا الجذعية اللحمية للجنين اليافع، تبشر بمستقبل واعد في علاج العديد من الأمراض الوراثية الخطيرة (٨٥).

- في التشخيص غير الاجتياحي قبل الولادة Non - invasive prenatal diagnosis، والمقصود به أنه في أثناء الحمل يحدث أن تنتقل بعض خلايا الجنين اليافع الجذعية إلى دم الأم، وهو بذلك يمثل لنا مصدرا لتشخيص أمراض الجنين من أمه من دون أن نقترب منه أو نجتاح عرينه في قلب الرحم! والعائق الوحيد أمام هذه الطريقة الذكية هو عدم وجود خلايا مميزة تماما لدم الجنين، وأيضا قلة خلايا الجنين التي تنجح وتعبر إلى دم الأم خصوصا في بدايات الحمل المبكرة. وبشكل عام فإن أكثر أنواع الخلايا الجنينية اليافعة التي وجدها الباحثون في دم الأم، هما الخلية الجذعية المنشئة للدم HSC وخلية الميزنكيما الجذعية MSC، بيد أن الخلايا الجذعية اللحمية للجنين اليافع هي أحسن الخلايا التي ليس لها مقابل في دم الأم، وهي تحوم به في الثلث الأول من الحمل، ومن ثم سهولة الإمساك بها والتعرف عليها، وإكثارها في المختبر، وانتزاع «دناها»، ثم فحصه وتشخيص أي مرض وراثي آت في الجنين المقبل (٨٥).

وهكذا فالخلية الجذعية بأنواعها كلها خير، وعلينا أن نتعلم كيف نتعامل مع هذا الكنز المهدى إلينا من الله، وكيف نستخدمها الاستخدام الناجع في العلاج.





8

خلايا جذعية من خلايا متنوعة

الخلية السرطانية الجنينية

الخليـة السـرطانيـة الجنينيـة Embryonic Carcinoma Cell هـي خــلايا جــذعــيــة استخلصت من ورم خبيث يكون في الأنسجة الجنسيـة الأوليـة، خصوصا في الخصيـة، ويسمى Teratocarcinomas، وهو نادر الحدوث في المبيض، وإن حدث فهو ورم حميد! ويتميز الورم بأنه يحوي في قلبه العديد من الخلايا المتخصصة، أي أن خلايا الورم في هذه الحالة وافرة القدرات Pluripotency، فهي يمكن لها أن تتمايز إلى جميع أنواع خلايا الجسد التي تنشأ من الوريقات الثلاث الجرثومية الجنينية (إيكتوديرم ـ ميزوديرم ـ إندوديرم). هذه الخاصية ـ وأقصد خاصية وفرة القدرات ـ التي وجدت في خلايا الورم جعلتها تشبه الخلية الجذعية الجنينية للفأر في أشياء كثيرة، وهو الأمر الذي يعد الحسنة الأولى للسرطان، إن كان هناك للسرطان حسنات! [٥٢]. فمثلا الخلية السرطانية الجنينية من الفأر لديها

«خيـر الخـلايا لا ينضب معينه أبداً»

المؤلف



القدرة على مواصلة الانقسام بتلقائية في المختبر، وهي من أهم المميزات التي تحسب للخلايا الجذعية الجنينية، التي حصلنا عليها ـ كما نعلم ـ من بين خلايا الكتلة الخلوية الداخلية للكيسة الأرومية. كما أن كلتيهما ـ أي الخلية السرطانية والخلية الجذعية الجنينية للفأر ـ إذا حقنتا في فأر أُضعفت مناعته، فإن كلتيهما تحدث الورم Teratomas [٨٦]، وإن كانت الخلية السرطانية للإنسان محدودة في الانقسام وتكوين الورم، فإن سلالة خلايا بشرية تعرف باسم TERA2 تمايزت إلى خلايا عصبونية أولية فقط ـ حين عرضت لحمض الريتونيك Retinoic ـ التي تصبح خلايا عصبونية كاملة التمايز والتخصص. في حين أن تعرض الخلايا الجذعية الجنينية البشرية للحمض نفسه جعلها تتمايز إلى العديد من أنواع الخلايا المتخصصة، ولم يجد الباحثون تفسيرا لهذا الاختلاف بين الخلايا السرطانية الجنينية والأخرى الجذعية، وهما من الإنسان، في استجابتهما للحمض نفسه، إلا أن يكون اختلافا وراثيا في جينوم الخلايا السرطانية الذي يكون مقصورا على حدوث السرطان، من دون المقدرة على التمايز إلى أنواع عديدة من الخلايا [٥٢].

بيد أنهما بذلك تختلفان عن الخلية الجرثومية الجنينية والخلية الجذعية البالغة، اللتين لا تحدثان هذا الورم إذا حقنتا في الفأر مثبط المناعة. كما أن الخلايا السرطانية الجنينية تنتج عامل النسخ أوكت ـ ٤ (OCT-4) تماما مثل الخلايا الجذعية الجنينية، الذي يدل وجوده على أن الخلية تنقسم باستمرار من دون أن تتمايز، أي أن وجود «أوكت ـ ٤» في أي خلية يكون تقريبا مرادفا لخاصية وفرة القدرات [٨٧]. أيضا تتميز الخلايا السرطانية الجنينية في الفأر، كما أشرنا من قبل، بقدرتها على التخصص إلى أنواع الخلايا العديدة، تماما مثل الخلية الجذعية الجنينية. لكن في الإنسان الأمر يختلف، فقد تمكن بيرا م Pera, M.F. وزملاؤه من الحصول على خلايا سرطانية جنينية بشرية، تعطي أيضا جميع الخلايا المتخصصة التي مصدرها الطبقات الثلاث الجرثومية الجنينية، لكنها ذات طاقم وراثي غير سليم العدد. ويقال إنها غالبا تبدو ذات عدد صبغي سليم، لكن الحقيقة أنها تحمل الخلل في التركيب، بمعنى أنك تستطيع أن ترى ـ عند فحصك للصبغيات فحصا دقيقا ـ منطقة من الصبغي وقد انقلبت حالها حين انقلبت ١٨٠ درجة وما زالت في مكانها في الصبغي نفسه، وبالطبع فإن ما على



هذه المنطقة من جينات قد انفض عقده وترتيبه رأسا على عقب، وما تركيبه مختل يعني وظيفته مختلة. قس على ذلك لو أن قطعة من الصبغي حدث لها تضاعف أو حذف أو انتقال تبادلي مع صبغي آخر، فإن النتيجة هي خلل تركيبي لا يبدو في العدد تحت الميكروسكوب، لكنه يظهر على شكل خلل في عمل الخلايا. كما أن الخلايا السرطانية الجنينية البشرية لا تنقسم بتلقائية في المختبر، وإن انقسمت فإن انقسامها يكون محدودا تماما. وهي في ذلك تختلف عن الخلايا السرطانية الجنينية في الفأر والخلايا الجذعية الجنينية في الفأر والإنسان أيضا، اللذين يتميزان بطاقم وراثي سليم تماما، ويظل ثابتا باستمرار، كما أنهما تنقسمان دائما في المختبر [٤٤].

وفي المستنبت تكوّن الخلايا السرطانية الجنينية البشرية تجمعات من خلايا مفلطحة مستوية وحرة الحركة، كما أنها تكوّن ما يعرف بالأجسام شبيهة الأجنة، في حين أن الخلايا السرطانية الجنينية للفأر تكون كتلا عديدة الطبقات من خلايا مستديرة، متراصة، ملتصقة بعضها ببعض، كما أنها أيضا تكوّن الأجسام شبيهة الأجنة، بما فيها من خلايا غير متمايزة.

والخلايا السرطانية الجنينية البشرية لا تنقسم بإضافة عامل تثبيط اللوكيميا Leukemia inhibitory factor (LIF)، مثلها في ذلك مثل الخلايا الجذعية الجنينية البشرية، التي يمكن لها أن تتمايز لو تركت تنمو في المستنبت لفترات طويلة [٥٧].

إذن هناك متشابهات بين الخلايا السرطانية الجنينية والخلايا الجذعية الجنينية، وإن كان هناك العديد من الاختلافات الكثيرة بينهما أيضا. لكن - كما يقول الباحثون - إن كلا من هذه المتشابهات والاختلافات مفيدة في دراسة نمو السرطان، وفي معرفة عملية التنامي الجنيني في مراحله المبكرة جدا.

الخلية الجرثومية الجنينية Embryonic Germ Cell

وهي خلايا تمتلك في برنامجها الوراثي خاصية وفرة القدرة Pluripotent، أي قدرتها على إعطاء جميع خلايا الجسد تقريبا، التي تنشأ من الوريقات الثلاث الجرثومية الجنينية (الوريقة الجنينية الخارجية أو الايكتوديرم - الوريقة الجنينية الوسطى أو الميزوديرم - الوريقة الجنينية الداخلية أو الاندوديرم)، لذا فقد سميت جذعية بشكل عام وجنينية بشكل خاص. وهي ثالثة خلية تمتلك هذه

الصفة بعد كل من الخلية الجذعية الجنينية Embryonic stem cell والخلية السرطانية الجنينية Embryonal carcinoma cell، وإن كانت الخلية الجذعية الجنينية تشتق من الجنين (الكيسة الأرومية) قبل الانغراس في جدر الرحم، فإن الخلية الجرثومية الجنينية تشتق منه بعد الانغراس، ويقال إنه يكون في الأسبوع الثامن، وغالبا من أجنة مجهضة بشكل طبيعي. ومصدر الخلايا الجرثومية الجنينية هو الخلايا الجرثومية الأولية primordial germ cells في الجنين، وهي الخلايا التي ستصبح في ما بعد بويضة و«حيمن». والخلايا الجرثومية الجنينية هي خلايا يحتفظ بها الجنين مستقبلا لنفسه، وهي قليلة إلى درجة أن عددها في الجنين المبكر جدا يبلغ ٥٠ خلية فقط.

كيفية الحصول على الخلايا الجرثومية الجنينية البشرية

جون غيرهارت John D. Gearhart هو أول من حصل على الخلايا الجرثومية الأولية من أنسجة أجنة بشرية أعمارها ما بين الأسبوع الخامس والأسبوع التاسع، وذلك في مستنبتات خاصة في المختبر. بعد ثلاثة أسابيع حصل جيرهارت على خلايا شبيهة بالخلايا الجذعية الجنينية والجرثومية للفأر، جزء صغير من هذه الخلايا لكون ما يعرف بالأجسام شبيهة الأجنة Embryoid bodies تحتوي على مستعمرات خلوية ناقصة التخصص أو التمايز للعديد من خطوط الخلايا أو لنقل إنها للعديد من خلايا أولية وسيطة Progenitor or precursor cells تنتظر فقط الإشارة لكي تتخصص إلى أنواع جديدة من الخلايا [٨٨]. لذا فقد نقلت الأجسام شبيهة الأجنة بدورها إلى مستنبتات خاصة، وحين فحصت وُجد أنها تحتوي على جميع الخلايا التي تنشأ من الطبقات الجرثومية الجنينية الثلاث، مما يؤكد قدرة الخلايا الجرثومية الجنينية المشتقة من الخلايا الجرثومية الأولية، على إعطاء جميع خلايا الأنسجة تقريبا. بيد أن هذه الخلايا الجرثومية الجنينية لم تكن قادرة على إحداث أورام سرطانية Teratocarcinomas حين حقنت في الفأر البالغ معطل المقاومة المناعية. وهي تختلف بذلك مع الخلايا الجذعية الجنينية التي تستطيع إنتاج السرطان، لكنها في الوقت ذاته تتفق مع الخلايا الجذعية البالغة، التي لا تستطيع إحداث السرطان في الفأر. وبالتأكيد فإن هذه ميزة في مصلحة الخلايا الجرثومية الجنينية وليست

عيبا، إذ إنها تمكِّن الباحثين من استخدامها في العلاج بالخلايا من دون أي خوف من ظهور السرطان، كما تعتبر أيضا مصدرا جيدا لعمليات تجديد ونقل الأنسجة دون الخوف من ظهور سرطانات وخلافه بعد عملية الزراعة [٤٩ - ٥٨].

توجيه الخلايا الجرثومية الجنينية إلى التمايز والتخصص

الخلايا الجرثومية الجنينية داخل الأجسام شبيهة الأجنة تتمايز تلقائيا إلى خلايا متخصصة، بيد أن إضافة عوامل نمو خاصة بنوع الخلايا المراد الحصول عليها، تساعد في الحصول عليها من دون غيرها. فمثلا الخلايا التي عُولجت بحمض الرتيونيك Retinoic acid أعطت خلايا شبيهة بالخلايا العصبية. وهكذا مع جميع أنواع الخلايا الأخرى، وهي تتشابه مع الخلية الجذعية الجنينية، كما أن كلا منهما تستطيع أن تظل لسنوات في المستنبت، تنقسم وتعطي من دون تغير في الطاقم الصبغي الخاص بها. لكن الخلية الجذعية الجنينية تختلف في أنها قد يصل بقاؤها في المستنبت إلى عامين، تعطي خلالهما من ٣٠٠ إلى ٤٥٠ جيلا خلويا من الخلايا، أما الخلية الجرثومية الجنينية فإنها أقل سعة انقسامية، إذ إنها تعطي من ٤٠ إلى٨٠ جيلا خلويا فقط! [٨٨ و٨٩].

فوائد الخلايا الجرثومية الجنينية

- في العلاج: وذلك بتحويل الخلية الجرثومية الجنينية إلى نوع خلايا النسيج الذي نود إصلاحه وتجديده أو علاجه. كما تُستَخدم الخلية وعاء ناقلا لجينات يراد إدخالها في مريض لعلاج مرض ما، خصوصا الأمراض التي تظهر مبكرا جدا في المراحل الأولى من التنامي الجنيني. فهناك طريقة تسمى التشخيص الوراثي قبل زرع الجنين في الرحم Preimplantation genetic diagnosis- PGD، حيث تؤخذ خلية واحدة من التوتية أو من الأرومة، أي من الجنين المبكر جدا، وتفحص للكشف عن الأمراض الوراثية التي قد تكون موجودة أو مدسوسة ولم تظهر في أحد من الأبوين. وفي حالة وجود مرض ما، فإن الخلية الجرثومية الجنينية تُحَمَّل بالنسخة السليمة من الجين، وندخل الخلية داخل الجنين، وسوف تصبح واحدة من خلايا الجنين، وتنقسم مع الخلايا المنقسمة، وتنشر النسخة السليمة من الجين المراد إدخاله في جينوم جميع الخلايا.

- في اختبار دواء جديد: أيضا نستخدم الخلية الجرثومية الجنينية، لاختبار دواء مكتشف حديثا لنرى عمله وكفاءته ولنختبر سميته.

- في دراسة الدمغ الوراثي والسرطان: ليس فقط هناك فوائد علاجية من معرفتنا بالخلية الجرثومية الجنينية، لكن هناك فوائد بحثية لفهم خاصية مهمة تعرف - على المستوى الجيني - بالدمغ أو الخرس الوراثي Genetic Imprints، وهي عملية يجري بها تعليم إحدى نسختي الجين الموروث من الأبوين بجزيء الميثيل ليصمت ويخرس، فإما أن تعمل نسخة الأب وإما أن تعمل نسخة الأم. وتقريبا يوجد ٥٠ جينا يحدث له هذا الدمغ، وهي بالطبع مجموعة قليلة العدد من الجينات، منها المسؤول عن عملية النمو وغيرها. وهذه الجينات الصامتة موجودة في كل الخلايا باستثناء الخلية الجرثومية الجنينية، حيث يلغى منها هذا الدمغ. لذا فإن البعض، مثل الدكتور نيلز جيجسن Niels Geijsen وفريقه البحثي في مستشفى ماساتشوسيتس العام بالولايات المتحدة الأمريكية، وسوراني Surani, M.A. يربطون بين عدم وجود دمغ وراثي في الخلايا الجرثومية الجنينية، وبين السرطان. فبعض الأنواع من السرطان تفقد خلاياها خاصية الدمغ - التي من الواضح أن وجودها هو في الخلايا العادية للحد أو لنقل لتنظيم عمليات انقسام الخلية - ولكون الخلايا السرطانية تفقد الدمغ، فإن ذلك يؤدي إلى انقسامها دون رادع! ويأمل نيلز أن يفهم المسار الطبيعي لعملية منع الدمغ، التي تتميز بها الخلايا الجرثومية الجنينية، ومن ثم دراسة الكيفية التي يتوقف فيها الدمغ الوراثي في بعض خلايا السرطان [٩٠].

- في دراسة عملية إعادة البرمجة: يفيد أيضا غياب خاصية الدمغ الوراثي في الخلية الجرثومية الجنينية في دراسة الكيفية التي تُعَاد بها عملية البرمجة Reprogramming التي تحدث في عمليات الاستنساخ عند نقل نواة خلية جسدية بالغة إلى سيتوبلازم بويضة مفرغة من نواتها، التي يحدث فيها أن تفقد جينات الأب والأم العديد من الميثيل، أي تفقد الصمت الجيني! وعملية شطب أو محو العلامات المُخرسة للجينات تجعل الجينات تعمل ثانية، أي تعود إلى المراحل الجنينية الأولى وتجعلها تتمايز وتتخصص. وكما يقول الدكتور جورج دالي Gorge Daley البيولوجي المخضرم في كلية الطب بجامعة هارفارد، إن هناك شيئا ما - يجب البحث

عنه - يجعل الخلايا الجرثومية الجنينية، الوحيدة في الجسد التي لديها القدرة على الاحتفاظ بحالتها الأصلية كخلية متعددة القدرات Pluripotent، من دون أن تتأثر أبدا في أثناء التغيرات الهائلة التي تحدث لكل خلية من خلايا الجنين، في أثناء رحلة التنامي المدهشة. ويؤكد أنه لو علمنا كيف ألغي الدمغ من فوق هذه الجينات، لتمكنا من إنتاج خلية جذعية جنينية في سهولة ويسر، ومن دون الحاجة إلى قتل الجنين أو الاستنساخ الخلوي على الإطلاق.

ويعتقد نيلز أن هذا الصمت الوراثي، الذي يحدث في الخلايا المستنسخة، يكون سببا في ظهور العديد من الشذوذ في الحيوانات المستنسخة، كما حدث مع النعجة الشهيرة دوللي التي ماتت مبكرا.

- علاج العقم: وتبقى واحدة من أهم الفوائد المنتظرة من الخلية الجرثومية الجنينية، هي علاج العقم. يتساءل كثير من الباحثين الآن حول إمكان تحويل الخلية الجرثومية الجنينية إلى حيوان منوي وبويضة في المعمل.

أكد هانز سكولر Hans Scholer بجامعة بنسلفانيا الأمريكية أنه استطاع أن يحصل على البويضة من الخلايا الجذعية الجنينية لفأر، بيد أن عملية إخصابها بحيمن لم تنجح. لذا فقد فكر كيفين إيغان K. Eggan وكيتي كيم Kitai Kim بجامعة هارفارد في العودة إلى المستنبت الذي منه تحولت الخلايا الجنسية الأولية إلى الأجسام شبيهة الأجنة Embryoid bodies، التي تحوي داخلها جميع أنواع الخلايا، وقاما بإطالة فترة بقاء الأجسام شبيهة الأجنة في المستنبت لمدة من ٢ إلى ٣ أسابيع، مع إضافة عوامل نمو مناسبة لتحويل الخلايا الجرثومية الجنينية إلى خلايا جنسية ذكرية يمكن عزلها في المختبر. وبالفعل حصلا على حيوانات منوية لكن من دون ذيل! بيد أنه حينما خُصِّبت به البويضة، حدث امتزاج للمحتوى الوراثي لكل منهما ونتجت خلية مخصبة سليمة، أي جنين سليم!

- تجنب العيوب الخلقية: وذلك بمعرفتنا لما يحدث مبكرا جدا في الخلايا الجنسية، فدراسة الخلايا الجرثومية الجنينية ستمكننا من معرفة الأحداث الدائرة في الساعات الأولى من التنامي الجنيني، ومن ثم معرفة كيف تذهب الخلية في اتجاه يؤدي إلى ظهور العيوب الخلقية، ومعرفة أسباب عدم الخصوبة - أيضا - التي تظهر في الفرد في ما بعد.

الخلية الجذعية الجنينية عن طريق نقل نواة خلية جسدية إلى بويضة مفرغة النواة (*)

لعل الفائدة الحقيقية من وراء استنساخ النعجة الشهيرة دوللي قد حان وقتها. هكذا فكرت الباحثة أنا كاتيرنا Anna Katerina وفريقها البحثي بقسم الوراثة والتنامي بكلية الاطباء والجراحين بجامعة كولومبيا بنيويورك، فهي تعلم جيدا أن دوللي لم تكن إلا بعد أن مرت بمرحلة الكيسة الأرومية الحبلى بالخلايا الجذعية الجنينية [٩١]. وهي هنا لا تريد دوللي جديدة بيد أنها تبحث عن أغلى خلية بالجسد، إن أنا كاتيرنا في هذه التجربة تبحث عن الجذعية الجنينية. وطريقة الحصول على دوللي باتت معروفة، فهنا تفرغ بويضة غير مخصبة من نواتها وتعبئ بنواة من خلية جسدية بالغة كخلايا الجلد أو الضرع مثلا، من حيوان سليم أو مريض. وبما أن سيتوبلازم البويضة ما زال يحمل عوامل نمو جنينية أو لنقل ـ مجازا ـ عوامل التاريخ التطوري كله، فإن النواة الجسدية البالغة المتخصصة سوف يستجيب برنامجها العجوز لعوامل بعث الطفولة المبكرة جدا، فتعاد برمجته وتنتفض الجينات الجنينية الكامنة به من رقدتها التي كانت منذ قليل تبدو سرمدية، وفي عملية كالسحر، تصير الخلية العجوز الشمطاء، ليست فقط صغيرة متصابية، وليست فقط غير متمايزة وغير متخصصة، وليست فقط وافرة القدرات، بل ـ وهذا هو المهم ـ تصير جنينية جذعية كاملة القدرات قلبا وقالبا Totipotent، أي نستطيع الحصول منها على جنين كامل. بيد أن أنا كاتيرنا هنا لا تريدها جنينا كاملا بل تريدها جذعية، وجذعية جنينية تحديدا، وإن كانت فقط وافرة القدرات Pluripotent، فهي هنا تريدها للعلاج أو ما يعرف بالاستنساخ العلاجي Therapeutic cloning، بيد أننا لابد أن ننسب الحق إلى أهله، فأنا كاترينا لم تكن تجري أبحاثها لولا أبحاث مهمة للغاية قام بها رودولف جانيسكي Rudolph Jaenisch بمعهد وايتهيد للأبحاث الطبية التابع لمعهد ماساتشوسيتس للتكنولوجيا الأمريكي (انظر الشكل ٨).

(*) Somatic nuclear transfer embryonic stem cell (NT ES cell).



الشكل (٨): يوضح طريقة الحصول على الخلية الجذعية بطريقة نقل نواة خلية جسدية إلى بويضة مفرغة

١ ـ فأر به جين (أو أكثر) طافر (فأر به مرض ما).

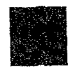
٢ ـ خلايا جسدية بالغة (متخصصة) من الفأر المريض.

٣ ـ أنوية الخلايا الجسدية نزعت من السيتوبلازم.



٤ ـ بويضة غير مخصبة.
٥ ـ سيتوبلازم البويضة بعد أن نزعت منه النواة.
٦ ـ إدخال نواة الخلية الجسدية في سيتوبلازم البويضة منزوعة النواة.
٧ ـ نواة الخلية الجسدية تنشط وتنقسم إلى أربع خلايا.
٨ ـ نواة الخلية الجسدية تواصل الانقسام إلى ثماني خلايا أو الموريولا.
٩ ـ طور الكيسة الأرومية (حيث الخلية الجذعية الجنينية).
١٠ ـ إما أن تعاد الكيسة الأرومية في رحم الأنثى لتعطي فئرانا مطابقة تماما للفأر المريض، وإما يؤخذ منها ١١.
١١ ـ خلايا جذعية جنينية مطابقة للفأر المصاب (أي ما زالت تحمل الاصابة).
١٢ ـ الجين المصحح للمرض يولج في خلايا الفأر الجذعية الجنينية.
١٣ ـ خلايا جذعية جنينية وقد عدل ما بها من عطب وراثي.
١٤ ـ إما تولج في توتية رباعية المجموعة الوراثية chimeras لتعطي فأرا سليما مطابقا أو ١٥.
١٥ ـ الخلايا الجذعية الجنينية المعدلة وقد وجهت إلى التمايز إلى نسل معين من الخلايا المتخصصة.
١٦ ـ نسل خاص من الخلايا المتخصصة السليمة والخاصة بعين الفأر تستخدم كخلايا علاجية.

والموضوع ببساطة كما يوضح الشكل (٨) أن رودولف جانيسكي وفريقه البحثي أخذوا نواة خلية لمفية بالغة Lymphocyte، هي أحد أنواع خلايا الدم البيضاء، وهي تتميز بثبات طاقمها الوراثي،مما يسهل دراسة الخلايا الجذعية المستنسخة منها. ثم أدخلوا هذه النواة في البويضة منزوعة النواة، وتركوا الجنين ينمو حتى اليوم الخامس تقريبا لتمتد الأيدي إليه (الكيسة الأرومية) حيث الكتلة الخلوية الداخلية حيث الخلايا الجذعية الجنينية [٥٤]، أو ما يعرف بالخلية الجذعية الجنينية بالنقل النوويNuclear transfer embryonic stem cell (NT ES)، فمواصلة التنامي إلى آخر مدة الحمل ليعطي جنينا كاملا أو ما يعرف بالاستنساخ ثبت عدم كفاءتها، إذ إن المستنسخ ينزل وليدا غير طبيعي على الإطلاق [٩٢ و٩٣]، لذا فالأفضل الحصول على الخلايا الجذعية من طور الكيسة الأرومية المستنسخة من دون مواصلة مشوار الاستنساخ الحافل بالتغيرات والتشوهات التي تضرب جينوم



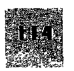
الجنين المتنامي كل يوم وفي كل مرحلة يصل إليها من دون شفقة أو رحمة. ولعل سائلا يسأل: لماذا لا تكون الخلية الجذعية بالنقل النووي، هي من باب أولى، مشوهة أيضا وغير سليمة؟! ولعل الإجابة تكون قد جاءت بين السطور السابقة، وهي أن نسبة التغير والخلل الجيني يتراكمان يوما بعد يوم أثناء رحلة التنامي الجنيني الطويلة. وبمعنى آخر فإن الأخطاء التي تحدث في الجينات ليست فقط تحدث تشوهات وعيوبا، لكن أيضا تتراكم وتورث من خلية إلى أخرى ومن مرحلة إلى أخرى، حتى تصبح جميع الخلايا بمرور الأيام شاهدة على الخطأ الأول الذي تراكم وتضاعف ونما، فهو نمو بلا جذور، إذ إن رياح الانتخاب والبقاء للأحسن سوف تذروه من دون هوادة، وهكذا فقد شاخت وماتت دوللي مبكرا. أما الخلايا هنا فلم تلحق بها هذه التغيرات بعد، لأن رودلف لم يعط فرصة للأخطاء أن تبدأ، ومد يده وانتزع الخلايا الجذعية الجنينية بعيدا عن بحور الخلايا الجنينية الأخرى في الكيسة الأرومية، وما يموج بها من جينات، كل منها يريد أن يعمل، وكل منها يريد أن يحدث أثره في ما يلقى أمامه من جينات أخرى، ولا يعنيها إن كان أثرا سليما أو مريضا، مفيدا أو مضرا، فالجينات يشغل بعضها البعض ولا تبالي، فما بني على خطأ، فهو خطأ وما بني على حق فهو حق. ثم أخذت هذه الخلايا الجذعية الجنينية بالنقل النووي وعولجت بجين تصحيح مرض ما، ثم إما أن تُنمَّى وتعالج بعوامل محفزة خاصة وتعطي الأجسام شبيهة الأجنة Embryoid bodies، وهي خلايا جذعية أولية أو ناقصة التمايز توجه بعد ذلك إلى خلايا جذعية مكونة للدم Hematopoitic stem cells التي يسهل تحميلها والعودة بها إلى المريض نفسه - الذي جاءت منه في الأصل - كخلايا علاج ذاتي أو العلاج الذاتي بالخلية الجذعية Autologus stem cell therapy [٩٤]، هذا طريق. أما الآخر فهو - كما في الخطوة ١٤ من الشكل السابق - محاولة مدهشة وذكية استخدمها رودلف لتجنب إنتاج جنين مستنسخ ذي مجموعة وراثية غير متماسكة، كما حدث مع دوللي أو حتى مع أي جنين مستنسخ آخر. فقد استخدم تقنية تسمى الجنين ذا المجموعة الوراثية الرباعية المتممة Tetraploid embryo complementation assay، وهي إيلاج الخلية الجذعية في بويضة مخصبة خليط chimeras، أي جاءت من أكثر من بويضة واحدة، فهي تسمى حينئذ جنينا رباعي المجموعة الوراثية

Tetraploid embryo [٩٥]، والهدف هو إلغاء ما يعرف بالتطابق أو التشابه الوراثي Homogenous، وخلق بيئة وراثية مختلفة أو ما يعرف بالاختلاف الوراثي Heterogenous، حتى لا تصطدم جينات الخلية الجذعية مع جينات مطابقة لها تماما، مما يؤدي إلى جينات ضاوية ومن ثم ظهور التشوهات الوراثية التي سوف تنهي حياة الجنين عاجلا أو آجلا. كما أن هذا الطاقم الوراثي المتمم يمد الجنين بخلايا الأرومة المغذية Trophoblast، وهي الخلايا المكونة للطبقة الخارجية للكيسة الأرومية التي تمد الجنين بالغذاء، وهي من ثم أول خلايا تتمايز وتتخصص في هذه المرحلة المبكرة جدا من التنامي الجنيني لتعطي المشيمة، كما أن هذا الطاقم الوراثي المتمم يمد الجنين أيضا بخلايا الأندوديرم البدائي primitive endoderm lineages، إذ إن الخلايا الجذعية لن تعطي هذه الأجزاء من الجنين، وهذا هو السبب عينه، الذي جعل الخلية الجذعية غير كاملة القدرات، لكنها وافرة القدرات.

وبذا نستطيع علاج المريض من خلية لمفاوية واحدة بعد أن نحولها إلى خلايا جذعية جنينية، ثم تعدل وتعاد إليه وقد حملت بالعلاج من دون الخوف من اللفظ المناعي.

وهكذا فإن خير الخلايا لا ينضب معينه أبدا، فقط على الباحثين أن يبحثوا لكي يكتشفوا ما فيها من كنوز علاجية وبحثية تفيد الناس، وتعود على البشرية بالخير والصحة، وعلى حكوماتهم أن تمدهم بما يحتاجون إليه من مال لمواصلة البحث والعمل من دون ملل أو كلل. وسوف لا تندم على ما أنفقت من مال وجهد، فغدا سوف تحصد الثمار، وإن غدا لناظره قريب، قريب جدا.





9

توجيه الخلايا الجذعية الجنينية للتمايز إلى خلايا متخصصة

والآن جاء الوقت كي نجني الثمار. ففي المختبر حين أردنا للخلايا الجذعية الجنينية لفأر أن تنقسم فقط ولا تتمايز، كان لابد لنا من وضع خلايا معينة في المستنبت كطبقة من الخلايا تسمى طبقة روافد التغذية Feeder cells layer، وهي خلايا خاصة أهمها يسمى خلايا الفيبروبلاست الجنينية المتشعبة للفأر Irradiated Mouse Embryonic Fibroblast Cells (MEFs) تقوم بإفراز عامل تثبيط لوكيميا الدم أو Leukemia Inhibitory factor (LIF) وهو يجعل الخلايا الجذعية الجنينية تنقسم دون أن تتمايز أو تتخصص.

لذلك فإذا أردنا لهذه الخلايا الجذعية الجنينية أن تنقسم وتتمايز في المختبر إلى خلايا متخصصة، فما علينا إلا أن نبعد طبقة روافد التغذية من داخل الوسط الغذائي، ثم نضع الخلايا الجذعية الجنينية في مستنبت معلق

«الآن جاء الوقت كي نجني الثمار»

المؤلف



Suspension cultureحتى تكون طليقة حرة الحركة، وعند شعور هذه الخلايا الجذعية الجنينية بالحرية، فإنها سوف تخرج كل ما في جعبتها من خير، وسوف تعطي بغير حدود خلايا متخصصة. فهذه ثمرة الحرية - في كل شيء حتى في الخلايا - التي حظيت بها وثمرة خلاصها من القيود التي منيت بها، وهي في البيئة السابقة التي بها LIF، وجعلتها تعطي أهم خلايا وتخرج ما في بطن نواتها من أسرار وكنوز، والتي سوف تصبح خلايا متخصصة، وهو الأمر الذي يعد حقا بمنزلة فتح طبي عظيم في تاريخ الاكتشافات الطبية.

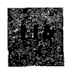
المراحل التي تمر بها الخلايا الجذعية الجنينية حتى تعطي خلايا متخصصة

- بعد الحصول - في المختبر - على الخلايا الجذعية الجنينية غير المتمايزة، تفرق بعضها بعض، وتزرع في أطباق استنبات خاصة ذات وسط غذائي خاص، مما يسمح لها بالانقسام فقط، من دون أن تتمايز، وذلك بإضافة LIF ومصل جنين العجل Fetal calf serum.

– ثم تستحث هذه الخلايا لكي تعطي ما يعرف بالأجسام شبيهة الأجنة Embryoid bodies، أو الأجسام جنينية الشبه، وذلك عن طريق نثر الخلايا وتوزيعها على وسط ذي سطح غير لاصق، حتى تصبح هذه الخلايا طليقة حرة الحركة في المستنبت، وبذلك تتمايز في سهولة ويسر.

– تؤخذ الأجسام شبيهة الأجنة المتكونة ويُفرق بعضها عن بعض، وتزرع في مستنبت وحيد الطبقة Monolayer culture ثم تضاف إليها عوامل نمو معينةGrowth factors، والتي بدورها تعمل على مساعدة تمايز الخلايا. ومما هو جدير بالإشارة إليه أن كثيرا من الأجسام شبيهة الأجنة، تحوي داخلها خلايا تشبه الخلايا العصبية وخلايا عضلات القلب (٤٧ ,٥٨). كما أن العوامل أو المواد المحفزة للنمو، تؤدي دورا رئيسيا في عملية توجيه الخلايا الجذعية الجنينية لإعطاء أنواع متخصصة من الخلايا.

فإذا علمنا أن هناك عوامل محفزة لنمو وتمايز الخلايا الجذعية إلى خلايا متخصصة، والتي تنشأ فقط - في الأحوال العادية - من الوريقات الثلاث الجرثومية الجنينية، وهي إيكتوديرم وميزوديرم وإندوديرم، فمعنى ذلك أننا أمام مواد محفزة للنمو والتمايز ذات أهمية قصوى جديرة بالمعرفة ومنها:



• عوامل محفزة لنمو وتمايز الخلايا التي تنشأ في الأصل من الطبقة الخارجية للجنين أو الإيكتوديرم:

١ـ حمض الريتينويك Retinoic acid وهو أحد مشتقات فيتامين أ.
٢ـ عامل نمو الأدمة Epidermal growth factor
٣ ـ البروتين ٤ الحافز لتكون العظام Bone Morphogenic protein 4 (BMP4)
٤ ـ عامل نمو الفيبروبلاستي القاعدي Basic Fibroblast growth factor (bFGF)

• عوامل محفزة لنمو وتمايز الخلايا التي تنشأ في الأصل من طبقة الجنين الوسطى أو الميزوديرم:

١ ـ الاكتيفين أ Activin -A
٢ ـ عامل النمو المحول ـ بيتا ١ Transforming growth factor - beta1 (TGF-B1)

• عوامل محفزة لتمايز الخلايا التي تنشأ في الأصل من طبقة الجنين الداخلية أو الإندوديرم، وكذا من بقية الطبقات الأخرى:

١ـ عامل النمو الكبدي Hepatocyte growth factor (HGF)
٢ ـ عامل النمو العصبي Nerve growth factor (NGF)

عند إضافة واحد من هذه العوامل الثمانية المحفزة للتمايز ـ كل على حدة ـ إلى الخلايا المشتقة من الأجسام شبيهة الأجنة والتي بدورها جاءت من الخلايا الجذعية الجنينية، كانت النتيجة باهرة، وهي تمايز هذه الخلايا إلى ١١ نوعا من الخلايا المتخصصة، التي هي ممثلة لجميع الطبقات الجرثومية الثلاث.

وبوجه عام فإن الخلايا المشتقة من الأجسام شبيهة الأجنة البشرية Human Embryoid body-derived cells سوف تتمايز إلى كثير من أنواع الخلايا تلقائيا من دون عوامل حافزة. غير أن إضافة عامل محفز للنمو من عوامل النمو الكثيرة والمذكورة عاليه، ينتج عنها الحصول على نوع واحد أو على أكثر تقدير نوعين من الخلايا المتخصصة، فإضافة العامل المحفز، إذن، ما هي إلا عملية الهدف منها التحكم في توجيه تمايز الخلية إلى نوع محدد من الخلايا نريده بعينه [٨٧].

مثال: الخلايا المشتقة من الأجسام شبيهة الأجنة حينما عولجت بمحفز التخصص Activin-A تمايزت إلى اتحاد من الخلايا التي تشبه الخلايا العضلية Muscle cells، والتي تقوم بإفراز إنزيم خاص بالخلايا العضلية



المخصصة، وهو إنزيم «اينوليز» Enolase، كما أن حمض الريتونويك المضاف إلى تلك الخلايا، وأقصد الخلايا المشتقة من الأجسام شبيهة الأجنة، يجعلها تتمايز إلى خلايا شبيهة بخلايا العصبونات Neurons والتي تنتج بروتينا مميزا للخلايا العصبية العادية.

ميل الخلايا الجذعية الجنينية البشرية إلى التمايز تلقائيا في المختبر

الخاصية التي تتميز بها خلايا الإنسان الجذعية الجنينية، وهي ميلها إلى التمايز بطريقة تلقائية داخل المختبر، أدت إلى جعل المستنبت يحتوي على جميع الأطوار المختلفة للخلايا. فمنها ما هو غير متمايز (وهو المطلوب في موضوعنا هذا) وخلايا متمايزة جزئيا أو خلايا متمايزة بالفعل. والواقع أن الباحثين يرغبون في الحصول على الخلايا الجذعية الجنينية غير المتمايزة، حتى يكون لهم اختيار «الزمكان» المناسب لجعلها تتمايز وتتخصص في الاتجاه الذي يريدونه.

دفع هذا الباحثين إلى البحث عن طريقة تجعلهم يختارون فقط الخلايا الجذعية الجنينية غير المتمايزة أو غير المتخصصةUndifferentiated Es Cells من بين هذا الخضم الكبير من الخلايا الجذعية الجنينية المتمايزة والمتمايزة جزئيا . كانت هناك طريقة اقترحها الباحثون تُميز الخلايا الجذعية الجنينية غير المتمايزة عن غيرها، وذلك بإدخال ما يعرف بالجين المُخبر Reporter gene. وهو يعطي بروتينا أخضر وامضا Green protein fluorescence، ، وهذا الجين لا يتم عمله إلا من خلال جين آخر يسمىRex1 يعبر عنه داخل الخلايا التي تنقسم فقط دون أن تتمايز. يتم بعد ذلك تجميع الخلايا التي تنتج فقط ذلك البروتين الأخضر، وهي بالتأكيد الخلايا الجذعية الجنينية غير المتمايزة، وتعزل بطريقة معينة تسمى عزل الخلايا باللاصف المنشط Fluorescence activated cells sorter FACS [٨٩].

بالإضافة إلى نجاح الباحثين في التحكم في عملية توجيه الخلايا الجذعية الجنينية للتمايز، فإنهم استطاعوا أيضا فعل الشيء نفسه في جعل الخلايا الجرثومية الجنينية البشرية Human Embryonic germ cells في التمايز إلى أنواع أخرى من الخلايا المتخصصة كما سنرى ذلك تفصيليا في الفصل الخاص بها.



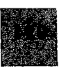
وبالطبع هناك جانب مهم يخص عملية توجيه الخلية الجذعية الجنينية البشرية كي تتحول إلى نوع معين من الخلايا المتخصصة، هذا الجانب يتعلق بكيفية تعريف الأنواع الكثيرة من الخلايا المتخصصة. وكما ذكرنا من قبل أن كل خلية بل كل مرحلة من مراحل التطور في الخلية، لها واسمات كالأعلام تبرز فوق السطح تكون بمنزلة الاسم أو كبطاقة الهوية التي منها تعرف الخلية. هذا بالإضافة إلى شكل الخلية، وأيضا عن طريق الكشف عن الرنا الرسول mRNA الذي يدل وجوده على الخلية ونوعها، وفي أي مرحلة من النمو تكون [٦٦].

الدمغ الجيني في الخلايا الجذعية الجنينية

الدمغ الجيني Genetic imprinting، أو لنقل صمت الجينات هو ظاهرة «كيموحيوية» تعمل على جينات معينة، و فيها يُحدد أو يُعلم زوج الجينات المتطابقة، وهل هو أتى من الأب أم من الأم؟ وبالتالي يحدد هل سيكون نشيطا عاملا أو مغلقا. وبمعنى أوسع توجد عملية تسمي مثيلة الدنا أو إضافة الشق الميثيلي إلى الدنا DNA Methylation، وبالتحديد في مناطق تنظيم عمل الجين، فحين تمسك مجموعة المثيل في مكانها المحدد من الجين، فإن عوامل النسخ لا تستطيع الإمساك في أماكنها الصحيحة على الجين، مما يؤدي إلى وقف النسخ أي يتم وقف عمل الجين [٢٤]. ومثيلة الدنا ما هي إلا عملية تُعَلم بها جينات معينة تكون قد ورثت إما من الأب وإما من الأم. وهذه الجينات المعلمة تقفل أو تفتح بطريقة غير عشوائية، والتي تحدد بناء على المُوَرث الأصلي وهما الأب والأم. وهي تعتمد على المرحلة العمرية التي يمر بها الجنين في رحلة التنامي الطويلة، وكذا على حالة الخلية نفسها، وهل هي متمايزة متخصصة أم العكس، وكذا على نوع النسيج وأيضا على ما أُسميه زمكان الخلية. ومن الملاحظات المهمة أن صمت الجينات هذا لا يوجد في الخلايا الجنسية الأولية، لكنه يعود للظهور عند تكون البويضة والحيمن [٩٠-٩٦]. ومن المعروف أيضا أن الدمغ الجيني يختل نمطه ونظامه، وذلك في المختبر قبل زراعة التوتية، مما قد ينتج عنه تشوهات في الجنين. والشيء نفسه يحدث عند زراعة الخلية الجذعية الجنينية في المختبر، والواقع أن اختلاف أو لنقل خلل بيئة المستنبت ـ التي فيه تزرع الخلية الجذعية الجنينية أو التوتية ـ عن بيئة الرحم الطبيعية، هو الذي

وراء هذا الخلل في عـمليـة الـدمغ الجـيني. وربمـا يكون هذا هو السـبب في اختلاف الخلية الجذعية الجنينية في الكائن الحي عنها في المختبر، والذي جعلنا نسمي الخلايا الجنينية من الكتلة الخلوية الداخلية باسم الجذعية! فمثلا أجنة الفئـران إذا نمت في مسـتنبت به مـصل العـجل، ثم نقلت إلى رحم الفـأر والذي بالطبع تختلف مكوناته الطبيعية عن تلك التي في المستنبت، سيؤدي ذلك إلى تغـيـر في نمط الـدمغ الجينـي الطبيـعي، ومن ثم تـغـيـر في عـمليـة تنامي الجنين، الأمـر الذي أدى إلى جنين ذي شكل غيـر طبيعي أو مشوه. إذن المعـرفة الجيدة بعملية الدمغ الجيني تفيدنا في معرفة كيفية سير العملية المعقدة للجنين المتنامـي، وتفـيـدنا أيضـا في مـعـرفـة تـوجيـه الخـلايا إلى الـتـخـصـص بالطريقـة الطبيعية التي تحاكي تلك التي تدور داخل النسيج الحي. وقد ناقشنا أهميتها وفوائدها بالتفصيل في الفصل الخاص بالخلية الجرثومية الجنينيـة. وبشكل عـام فإن نجاح الباحثين في الحصول على أي نوع من الخـلايا المتخصصـة من الخلية الجذعيـة الجنينية البشرية، سوف يفتح أبوابا كثيرة للاستفادة منها في التطبيقات العـلاجية في المستقبل القريب جدا. فهيا لنرى في الفصـول المقبلة كيف استخدم العلماء الخلية الجذعيـة بأنواعها المختلفة في علاج أمـراض كثيرة وخطيرة.





10

الخلايا الجذعية والعلاج بالجينات

من المنطق أن يكون الهدف من البحث عن الخلية الجذعية واكتشاف أنواعها والغوص في بحور أسرارها، هو استخدامها في العلاج، علاج كل مريض، ذلك الهدف الذي تسعى كل مستشفيات الدنيا إلى تحقيقه، ذلك الهدف الذي تُفتح من أجله كليات الطب والصيدلة ومعامل الأبحاث في كل أنحاء العالم. فالشفاء أمل كل مريض وهدف كل طبيب. والألم، كما نعلم جميعا، معاناة وعذاب وسهد يقض مضاجع الأغنياء القادرين، والفقراء المحتاجين ولا يفرق، ويقلل من الرحمة بين الناس، وينسي المرء غيره، بل ينسي الأم طفلها الرضيع!

وإذا كانت الأدوية من الكيماويات قد شكلت عبئا كبيرا على اقتصاديات العالم وخصوصا العالم الفقير، وإذا كانت أيضا تمثل عبئا على خلايا الجسد وأعضائه، حيث

«إنها هدية الجسد إلى الجسد»
المؤلف



داوت منها ما داوت وخربت منها ما خربت، إذا كان كل هذا فإن خليتنا الجذعية سوف تحل المشكلة من جذورها وتخلع المرض من أصوله! ليس فقط لما تملكه من خصائص ومميزات عظيمة، وليس فقط للتحايل على مشكلة المناعة التي تلفظ كل ما هو غريب وبعيد عن الجسد، ولكن قبل هذا وذاك لأنها علاج يحاكي الطبيعة، بل هو الطبيعة عينها، هي علاج ليس فيه ضرر أو إتلاف. فهذه الخلية لن تعالج شيئا ما في الجسد وتخرب آخر، بل سوف تعالج عضوا وتعين عمل عضو آخر. سوف تشفي أمراضا لم يكن مقدرا لها الشفاء في الوقت الحالي على الإطلاق، سوف يتحرك من شُلت يداه، وثقلت عن الحركة قدماه، ولسوف يعود ثانية يبطش بيديه ويرفس بقدميه. الخلية الجذعية إنها شفاء - تقريبا - لكل داء، إنها هدية الجسد إلى الجسد، أو لنقل هدية الجسد إلى نفسه بعد أن أهمله صاحبه وانشغل عنه.

باختصار، فإن «الخلية الجذعية هي علاج منك وفيك». إنني هنا - في هذا الفصل - سوف لا أتحدث عن استخدام الخلية الجذعية كعلاج بطريقة مباشرة - إذ إنني فردت فصولا عديدة لذلك - بل سوف أتحدث عنها كوعاء ناقل للعلاج. هذا الوعاء الطبيعي من الجسد نفسه قد خرج وإلى الجسد نفسه سوف يعود ثانية، وقد يعود وهو محمل بجين أو أكثر، ثم يزرع في داخل عضو أو نسيج أو أكثر، والأهم من كل ذلك أنه محمول في خلية تنقسم دائما في الجسد، ومن ثم ضمان وجوده كمصدر ثابت للجين، ومن ثم عدم الحاجة إلى إعطائه مرة أخرى للمريض. ومن الواجب قبل معرفة كيفية استخدام الخلية الجذعية في العلاج كوعاء ناقل للجينات، أن نعرف ما هو الجين الذي سوف تحمله، وكيفية تحميله فيها، وما الهدف من تحميله داخل كاهلها، وما المقصود بالأمراض الوراثية بشكل عام، وكيف تنشأ، وما الطرق التي استخدمت لعلاجها حتى الآن؟ لذا لابد لنا أن نتعرف على القصة كاملة، ولست أظن عزيزي القارئ، أنني أكون قد ابتعدت بك عن حديث هذا الكتاب وهو الخلية الجذعية، بل على العكس، فلا يستطيع أحد فهم الخلية الجذعية فهما صحيحا عميقا من دون أن يعرف الجين والجينوم، وكيف تسير الأمور داخل الخلية الجذعية بأمره هو وليس بأمر غيره.



الجينوم والعلاج بالجينات Gene Therapy

فك الشفرة الوراثية إلى مفرداتها الأساسية، وظهور علوم فرعية جديدة نتيجة اكتشاف تركيب وعمل جزيء الدنا الوراثي، مثل الدنا المطعم Recombinant DNA، وعلوم الهندسة الوراثية، وعمليات نقل الجين Gene transfer، لم تكن ذات أهمية إذا لم تكن لها تطبيقات عملية مفيدة. ومن أهم التطبيقات التي توصل إليها الباحثون، التطبيقات العلاجية بالجينات. وهذا ما دفع حكومات الولايات المتحدة ودول أوروبا وإسرائيل وبعض من دول آسيا وأستراليا، إلى إنفاق مليارات الدولارات في مشروع الجينوم البشري، إذ لابد للاستفادة منه وقبل كل شيء، في علاج الأمراض الوراثية المستعصية، التي كان منذ وقت قريب مجرد التفكير في علاجها ضربا من ضروب الخيال. فمن كان يجرؤ من العلماء أن يقول إن مريض داء السكر الذي لديه جين إنتاج الأنسولين طافر، وبه خلل كبير، يجعله عاجزا عن القيام بأداء وظيفته، أقول من كان يجرؤ من هؤلاء العلماء أن يتحدث عن إمكان شفائه الآن، وببعض المواد القليلة كالسكر الخماسي منزوع الأوكسجين والفوسفات وقاعدة نيتروجينية، وهي المواد التي يتكون منها أي جين في الجينوم البشري كله؟ نعم إنك وفي المستقبل القريب جدا تستطيع أيها المريض، وتستطيع أيها الطبيب أن تكون لديك هذه المواد أو هذه العناصر البسيطة - التي تكوّن ما يعرف بالجين - وبها تستطيع أن تعالج هذه المشكلة الطبية الكبيرة. إلا أن الوسيلة التي يجري بها إدخال الجين المطلوب إلى جسد المريض هي المدخل الحقيقي والطريق السليم لنجاح عملية العلاج بالجينات. فلكي تدخل جينا ذا تركيب كيميائي خطي أو خيطي محدد ومعروف وثابت تقريبا، لكي تدخله إلى الخلية المراد علاج الخلل الوراثي بها، عملية ليست سهلة، بل على العكس تماما إنها عملية معقدة. وقبل هذا وبعده عملية إدخال الجين في الجينوم المراد إصلاحه تحدث بطريقة عشوائية، مما يجعلنا قلقين على مكان إيلاج هذا الجين المعالج في مكان قد يكون غير مناسب على الإطلاق. فقد يُحدِث إدخال هذا الجين خللا في الخلية، مما يؤدي إلى نتائج قد تكون ضارة، وقد تؤدي بها في النهاية إلى الموت! كما سنرى في أحد الفصول المقبلة. لذلك

يحاول العلماء تجنب الطرق المستحدثة أخيرا لإدخال الجين إلى الخلية أو النسيج، مثل استخدام الفيروسات الارتجاعية Retroviruses أو الفيروسات الغددية Adenoviruses أو استخدام الجسيمات الدهنية أو الليبوسومات Liposomes، وكان البديل الحديث هو الخلية الجذعية السحرية (٩٧).

ولكن عزيزي القارئ قبل أن ندخل في تفاصيل العلاج بالجينات عن طريق الخلية الجذعية ، دعنا نتعرف على ماهية الجين، وتركيبه، وطرق عزله والحصول عليه، وكذا الطرق التي استخدمت من قبل في إدخاله إلى الخلية.

الجين Gene

سألني ذات يوم صديق يعمل طبيبا لأمراض النساء والتوليد قائلا:

- ما الجين؟

ولم ينتظر إجابتي حتى أردف محركا لسانه مستعجلا وقال:

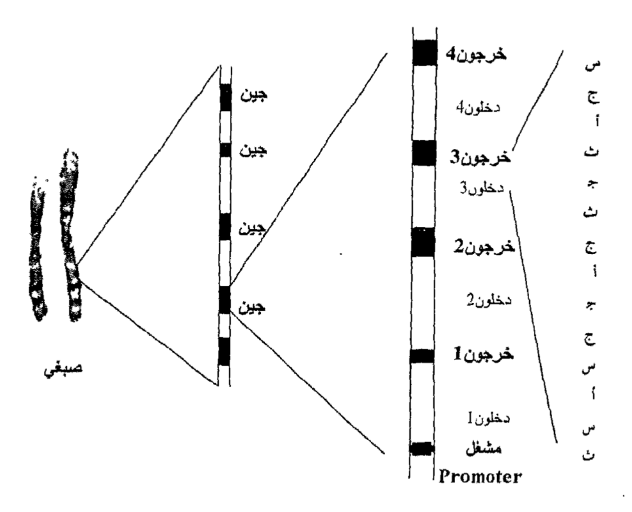
- ... أهو الصبغي؟!

فابتسمت متعجبا قبل أن أجيبه، وومض عقلي وبسرعة بخاطر مفاده أننا جميعا مقصرون، وأنه كيف لطبيب متخصص ماهر، يحمل درجة الماجستير، قارئ، ومطلع جيد، كيف له ألا يعرف بالضبط ماهية الجين ؟! فالصبغي الذي اعتقد أنه الجين هو حامل لمئات أو آلاف الجينات!

إلا أن الإجابة عن هذا السؤال على رغم أنها تبدو بسيطة وسهلة للشخص العادي، أو قل لذلك الطبيب المتسائل، فإنها تكون معقدة وذات أبعاد كثيرة لمتخصص في هذا العلم. فإذا قلت لك إن الجين هو تتابع مرتب من النوتيدات (جزيء سكر منزوع الأكسجين + جزيء فوسفات + قاعدة نيتروجينية) يوجد في موقع معين أو أكثر على صبغي معين أو أكثر، يُشفر كل جين لمنتج جزيء بروتيني أو أكثر أو جزيء رناوي أو دناوي وظيفي محدد، وهو قبل هذا وذاك هو الوحدة الفيزيقية والوظيفية الأساسية للوراثة! لو قلت لك هذا التعريف، فهو تعريف، إلى حد ما، بسيط وسهل ومفهوم لغير المتخصص، وهذا شيء حسن، إلا أن هذا التعريف من وجهة نظري تعريف جامد، يخلو من الروح. فإذا كان هذا هو الجين وهذا هو تعريفه التركيبي والوظيفي فإن الأمر بدا سهلا خاليا من التعقيد، وفي



الحقيقة هذا عكس الواقع! وأنا لا أريد التعقيد بقدر ما أريد الإمساك بحقيقة او ماهية الجين كاملة، وهو أمر إذا حدث فإنه يؤدي إلى التبسيط في النهاية، كما أنني لا أدعي هذه المقدرة كاملة. فالحقيقة أن الجين على رغم أنه يمثل وحدة تركيبية ثابتة نسبيا في الجينوم ككل، فإنه يعمل وهو غير ساكن، يتعرض لتغيرات، ويؤدي وظيفة ما معقدة بشكل أسميه مجازا «ذاتي»، فالجين مثلا هو الذي يصنع الجين. أي أن الجينات هي التي تصنع جزيء DNA الدنا نفسه. وبمعنى أوضح فالجين مثلا هو تتابع خطي رقمي، أو أنه يحمل معلومات خطية، ويعمل بطريقة معالجة المعلومات بناء على التأثيرات التي تأتيه من الخارج ومن الداخل، وطريقة عمله غالبا ما تكون نتيجة اختيار جينات تعمل وأخرى توقف ولا تعمل في نظام يشبه النظام الرقمي، فالجينات يشغل بعضها البعض.



الشكل (٩) يبين الجين - بعد تكبيره من موقعه على الصبغي - ويوضح تركيبه من مناطق مشفرة وتسمى خرجونات وأخرى غير مشفرة وتسمى دخلونات، وكلها تتابع متصل وليس منفصلا من الحروف، كما نرى المُشغِل Promoter في بداية التتابع الذي به يمسك عامل نسخ الجين.

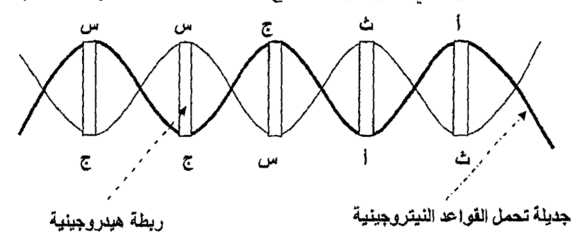
والجين مجرد معلومات محفوظة بشكل منثور في الجينوم في شكل خرجونات Exons ودخلونات Introns (الشكل ٩). والدليل على ذلك أنه موزع في أكثر من مكان في الصبغي الواحد، وأحيانا نجده موزعا فوق أكثر من صبغي واحد! والخرجونات هي الجزء المشفر من الجين Coding region، وهي رسالة الجين الحقيقية التي سوف تترجم إلى بروتين، أما الدخلونات فهي مناطق غير مشفرة Non-coding region، وليس لحروفها معنى في الرسالة الوراثية الخالدة، بيد أنها تلعب دورا فائقا لا يقل أهمية عن المناطق المشفرة، فهي لا تشارك بقوة فقط في عملية التعبير الجيني ذاتها، وليست فقط تلعب دورا بارزا في التباين الوراثي بين البشر Polymorphism، لكنها وقبل ذلك ـ وبالاتحاد مع مناطق ما بين الجينات Intergenic regions ـ هي معين لا ينضب للجينات الوليدة الجديدة، وهي مناطق البرمجة الحقيقية لأي جينوم، فالجينوم لا يضيقها على نفسه أبدا، أو هي بمعنى آخر محيط شاسع يرد به الجينوم على أي بيئة كانت أو تكون أو ستكون، وليس أصدق دليل على ذلك سوى أن علماء التطور والحفريات يعتمدون عليها في دراسة تاريخ الجينوم منذ بلايين السنين في آبائنا الأولين إلى الحين [٩٨]. إذن ألم يختل لديك مفهوم الوحدة الفيزيقية الجامدة التي عرفنا بها الجين أعلاه أم أن المُعَرف يقصد وحدة من نوع آخر؟! هذا النثر أو التوزع الجيني هدفه تلاقي الجينات في بيئتها الجينية المناسبة للتآزر وللاتحاد مع بقية الجينات الأخرى، أي أن الجين يعمل في مناخ معين لابد من توافره، ولا يعمل ـ كما نعتقد ـ لأن تركيبه الكيميائي والفيزيقي فرض عليه أن يعمل. ولكي يحدث هذا، هناك شيء ما يُمزج في عملية حسابية معقدة ويؤلف بين الجينات، ينسق في ما بينها، يشرك جزيئات حية كثيرة في أمرها، حتى تنسجم تماما بعضها مع بعض، عازفة بذلك سيمفونية وظيفية عالية التعقيد داخليا، بسيطة الأثر ظاهريا لفرط تعود حواسنا الكليلة على أشكالنا وهيئاتنا. بل إن تآلف عمل الجينات مع بعضها البعض ومع الظروف البيئية المختلفة، يعادل تصرفك أنت حين تواجه بظرف ما، سواء جاء بشكل مفاجئ أو بشكل تدريجي ومتوقع! فكل جزء فيك يعمل للوصول بك إلى هدف بعينه يتوقف نوعه على المؤثر، ومن ثم يكون رد فعلك في وحدة واحدة غير مبعثرة أو متفرقة. وهكذا يكون عمل الجين الواحد في قلب الآلاف من الجينات، فهو يعمل مع الجينات



الأخرى لكي يأخذك إلى سكة السلامة والنجاة. إذن فتعريف الجين على أساس أنه بعض التراكيب الكيميائية وكفى هو تعريف ناقص منقوص. إلا أنني يجب أن أؤكد أن هذا التعريف من الناحية العلمية البحتة، تعريف صحيح، ولكن كما قلت هو تعريف بلا روح.

لكن قارئي العزيز تعال نقترب أكثر، ونبحر في هذا الجينوم البشري الكبير آخذين - أنا وأنت - قوانين الفيزياء والكيمياء الحيوية والفلك وعلم النفس دليلا لنا في تعريف الدنا، إلا أنني سوف أظل متمسكا بالروح المهيمنة على هذا الدنا الذي يحمل في طياته وبين صفحاته الخطية الرقمية سرا كبيرا.

من المعروف - إلى حد ما - أن أي شيء يقع في عدد أو شكل زوجي يبدو متناسقا جميلا، لأنه ناتج من اتحاد شيئين أو وحدتين يكمل كل منهما النقص في الآخر، وقد يكون هذا سر جمال كل شيء زوجي! هذه الزوجية هي التي تضفي علينا الشكل النهائي المريح الذي يراه كل منا في الآخر، فيبعث فينا الشعور الكامن بحلاوة الطبيعة وبروعة الفطرة وبجمال كمال الخلق. فإذا تأملت مثلا في وجه الإنسان، رأيته بعينين وأذنين وحاجبين ورمشين وشفتين وأنف ذي فتحتين، وإذا تركت وجهه وذهبت لأسفل فسترى أيضا هذا الازدواج والذي كلما نهد وبرز جمل واتسق! ومن هنا أيضا جاء سر جمال وروعة جزيء الدنا الوراثي. فأحسن الخالقين خلقه في تركيب مزدوج، متناسق، متفق، فهو جديلتان، متكاملتان، متحدتان، تتضافران في صورة لولب مزدوج أيسر Double Helix (الشكل ١٠)



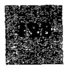
الشكل (١٠) يبين رسما مبسطا لتركيب المادة الوراثية (دنا) DNA أو اللولب المزدوج. حيث نرى جديلتين متكاملتين متحدتين عند قواعد نيتروجينية (أ = ادنين، ث = ثيامين، ج = جوانيدين، س = سيتوسين) بروابط هيدروجينية. في هذا التركيب تنتشر الجينات.



هذا التركيب الجميل المزدوج له بالطبع أثره الخطير في الوظيفة، التي دائما ترتبط ارتباطا وثيقا بالتركيب، فإذا قلنا إن هذا الجزيء - جزيء الدنا - يريد أن يلد نفسه، أو يلد جزءا منه، فإن عملية الولادة تختلف عن جميع عمليات التوليد الأخرى التي نعرفها أو نسمع عنها. فعلى الرغم من أنهما مجرد جديلتين أو شريطين، إلا أنهما نجحا في نسخ نفسيهما، وإعطاء مولود صغير مطابق لأبويه تماما، نجحا بطريقة سهلة وغير متوقعة وغير معقدة أيضا بل غاية في البساطة، وهو ما حيّر كثيرا من العلماء قبل فك لغز تركيبه.

وإذا علمنا أن هناك أكثر من مائتي وعشرين نوعا من الخلايا المتخصصة، وأن كل خلية تمتلك في قلب نواتها دنا، وأن هذا الدنا ثابت التركيب الخطي للنوتيدات في جميع هذه الخلايا تقريبا، فإن هذه الخلايا منها ما يكون متخصصا للكبد وأخرى للكلية وأخرى للقلب وأخرى للبنكرياس وأخرى للمخ ... إلخ. وكل نوع متخصص من هذه الخلايا تعمل به جينات، ولا تعمل به جينات أخرى ليست لها وظيفة في هذه الخلايا، لكنها تعمل في خلية أخرى. فإذا قلنا إن هناك خلايا معينة في البنكرياس بها جين أو جينات مسؤولة عن بناء الأنسولين، فإن هذه الجينات بعينها - أي جينات بناء الأنسولين - لا تعمل أبدا داخل خلايا الكبد أو خلايا القلب أو خلايا المخ مثلا، على رغم وجودها بالتركيب الكيميائي نفسه في تلك الخلايا، بل في جميع المائة تريليون خلية بالجسم، فإن هذه الجينات تعمل فقط في خلايا معينة في البنكرياس. وهذا يعود بنا إلى تعريف الجين في البداية، فمما سبق يتضح لنا أن التركيب الكيميائي نفسه للجين أو للجينات المسؤولة عن الأنسولين لا تعمل في أي عضو آخر غير البنكرياس! نعم لا تعمل. إذ إن نسخة الجين موجودة في جميع أنواع الخلايا، إلا أنها هنا تعمل ولكنها لا تعمل هناك. ألم أقل لك إن الجين لابد أن تكون معه روح وحياة أخرى مصاحبتان له، لكن دعنا نحُم حول هذه الروح علّنا نمسك بها بين السطور المقبلة.

إذن هذا الجين الذي يتوالد في كل خلية منقسمة جديدة هو ثابت وموجود تقريبا. لذلك فالجين ما هو إلا دنا، يحتل مكانا أو أماكن معينة ومحددة ومبعثرة بنظام بطول هذا الخيط النوتيدي الطويل. إذن كل جين هو دنا، وليس كل دنا هو جين، وقد تكون هذه إجابة بسيطة لصديقي الطبيب الذي سألني عن الجين.



لابد أن نعرف أن طول الدنا أكثر من ثلاثة بلايين نوتيدة مرتبة خطيا، وذلك في كل خلية من خلايا الجسد، وإذا قدر لنا أن نفرد هذا الجزيء طوليا فسيصل طوله إلى نحو مترين!

والنوتيدة ـ وحدة البناء ـ تتألف من ثلاثة مكونات : جزيء السكر الخماسي منزوع الأكسجين، وجزيء الفوسفات وقاعدة نيتروجينية. فجزيء السكر والفوسفات دائما وأبدا ثابتان في الدنا، أما المتغير فهو القاعدة النيتروجينية ومنها أربع قواعد (الأدنين = أ ، الثيامين = ث والجوانيدين = ج، والسيتوزين = س)، ومن العجيب والمعجز أيضا أن لغة الدنا تتكون ببلايين كلماتها من الأربع قواعد (أحرف) السابقة فقط! فهذا الإنسان بلحمه وشحمه، بطغيانه وجبروته، بغروره وتكبره، نتج عن سلسلة خطيــة من ثلاثة بلايين ومــائتي ألف نوتيدة، أو قل رابطة تكونت من مفردات حرفية عددها فقط أربعة أحرف. ويكمن وراء هذا بالطبع سر عظمة الخالق، فكلما تعقدت الأمور وبدت كأنها لغز من دون حل، تأكدنا أنها بسيطة، والفكرة التي وراءها سهلة!

فالجينات إذن هي ترتيب محدد وثابت تقريبا من هذه النوتيدات، وتوجد منثورة داخل جزيء الدنا الكبير كأنها حبات عقد غال ثمين، ولكي تنظمها معا في عقدها المكنون يجب عليك أن تجمعها واحدة بواحدة، حتى إذا ـ قدر لك ـ جمعها معا فستجد أنها تشغل فقط مقدار ٣ ـ ٥٪ من جزيء الدنا الوراثي كله! وعليه فالبحث عن الجين في داخل خضم الد نا الكبير ما هو إلا كالبحث عن سمكة بعينها في كيلو متر مربع من الماء، أو كما يقول بعض الكتاب كالبحث عن إبرة في كومة كبيرة من القش. وهذا شيء آخر من الأشياء التي تجعلنا ندرك أن الجينات التي تشغل هذا الحيز الصغير جدا من الدنا ٣-٥٪ لابد أن تكون متجانسة مع بيئتها وتنسجم فيها بطريقة أخرى غير التركيب الكيماوي البسيط. فكون منطقة سقط الدنا المترامية عبر الدنا الكبير، وبين الجينات العاملة تتأثر بها عملية التعبير الجيني، فهذا يعني أن الجين ليس فقط وحدات كيميائية وفيزيقية، ولكنها أشياء أخرى كعلاقته بمن حوله من جيران، وموقعه في النواة، وتأثره مثلا بكل ما يدور حوله، وكأني به يحس ويشعر، إذن فهي أحد جوانب الروح المسيطرة على عمل الجين ومن ثم تعريفه!

يوجد تتابع معين من النوتيدات قرب بداية الجين سماها البعض بالعناصر المنظمة Regulatory elements، وهي تعمل كمحفزات ومشغلات أو منشطات تعين الجين على التعبير عن نفسه، وهذه التتابعات أخذها العلماء كعلامات Genetic Markers من ضمن الأدوات التي تستخدم للتعرف والبحث عن الجين (٩٩). كما أنه حين يجري عزل الجين فلابد وحتما أن تُعرف هذه التتابعات التي يتكون بعضها من بضع عشرات من النوتيدات. كما أنها مهمة في عملية نقل الجين في حالة العلاج بالجينات، فمن دون هذا التتابع لن يحدث تنظيم لعملية التعبير الجيني في العضو الجديد المنقول إليه هذا الجين سواء للعلاج أو لغيره.

ومن المعروف أن أطوال الجينات تتباين، فبعضها يبلغ طوله بضع مئات من النوتيدات (من أزواج القواعد)، والبعض الآخر بضعة آلاف زوج من القواعد، أما أطولها فيبلغ طوله مليوني زوج من القواعد، وهو جين إذا طفر يسبب مرض الحثل العضلي Duchene muscle dystrophy، ودائما فإن الله يعيننا ويضع أيدينا على حقائق مهمة للغاية للتعرف على ما أبدع وما خلق، أي التعرف عليه هو سبحانه وتعالى. لذلك فمن من الباحثين يستطيع التعرف على الجين من بين ثلاثة بلايين ومائتي ألف زوج من القواعد؟! ولكن الله وهبنا علامات ومفاتيح حول كل جين تحده وتتعدى الحدود بقليل منه صوب الداخل إلى أجزاء داخلية قليلة، وهي تتابعات تكاد تكون ثابتة في كل الجينات التي جرى عزلها. ومثال لهذه التتابعات والنيوتيدات المنظمة تات TAAT وتا تا تا TATATA فهي أبجدية جديدة مثيرة، فكت رموز لغة سرمدية عتيقة، وبينت أمورا خافية، وأماطت اللثام عن جزء من الحقيقة، وأشفت شيئا ما من غليل العلماء لمعرفة السر الأعظم. وما علينا فقط إلا أن نتعلم كيف نقرأ الدنا، ونتعلم كيف نفهم لغة الجينات.

إن جزيء الدنا في نواته، القابع كالسلطان في عرينه، بعيدا عن الأعاصير والرياح والعواصف التي تدور في السيتوبلازم، هذا الجزيء النفيس لا يغادر مكانه أبدا أبدا، فمن يرد شيئا منه لابد أن يذهب إليه، ويستأذن قبل أن يدخل، ويرى إن كان سيسمح له بالدخول أم لا، وهل هناك وقت للقائه اليوم، أم عليه أن يأتي بميعاد سابق، فإذا جاء فأولا لابد أن يرى علامة في خارج الخلية تخبره بأنه يستطيع أن يدخل الآن، ولكن لكي يدخل يجب أن يقدم بطاقته ويوضح هويته ويبعد الشك عن نيته، وفي الوقت نفسه له الحق في



عدم البوح بسبب الزيارة، فلا يبوح به إلا لذلك السلطان القابع هناك بعيدا في النواة. وإذا ما سُمح له بالدخول - وهي عملية ليست بسيطة على رغم أنها تبدو كذلك، فهي تحتاج إلى إغلاق أبواب وفتح أخرى- فإنه يمضي في طريقه لا يلوي على شيء، حتى يصل إلى هذه الكرية البلونية فيجدها محاطة بغشاء نووي. فتتفتح بوابات الغشاء النووي الرقيق ويدخل، وبمجرد دخوله وإن كان الأمر جللا والإشارة مهمة مستعجلة يجد نفسه منقادا - رغما عنه - إلى مكان معين في جزيء الدنا المبني في ازدواج من ثلاثة بلايين ومائتي ألف حرف! وقد أفسح له الجزيء العملاق المكان الذي يريد أن يقضي منه مصلحته. عندئذ يتحد هذا الزائر مع بروتينات تنظيم تعبير الجين القابعة حول الجين، فيبدأ الأخير في فتح أبواب معينة في جديلتيه ويظهر كنوزه ودرره السرمدية، وفي سرعة يروح ينسخ نفسه، ويعطي رسالته وبدقة في صورة الرنا الرسول. عندئذ يخرج الرنا الرسول وهو يحمل الرسالة المطلوبة إلى الخارج في السيتوبلازم، حيث تترجم إلى البروتين المطلوب، الذي بمجرد أن يتكون تحدث له عملية تشذيب وتهذيب حتى يكون بروتينا أنيقا جميلا يؤدي وظيفته على أكمل وجه. وطبقا لنوعية الرسالة المطلوبة تكون الوظيفة المطلوبة التي يقوم بها هذا البروتين المعدل، إما داخل الخلية ذاتها أو خارجها بين الخلايا وإما في خلية من نوع آخر من خلايا الجسد العديدة. ويبقى أن أقول إن هذا كله يحدث في سرعة فائقة، كل تفاعل حسب ظروفه الخاصة والبيئة المحيطة به، المعنى أنه يحدث في لازمن ، فإذا علمنا أن الجسد ينتج حوالي ٤٥٠ مليون كيلومتر من الدنا يوميا، أي مقدار المسافة بين الأرض والشمس فماذا نقول ؟! نقول سبحان الله.

هذا البروتين المنتج النهائي لفعل الجين لابد وحتما أن يكون ذا تركيب سليم وصحيح ، وأي خلل في هذا التركيب سوف ينتج عنه خلل وظيفي ومن ثم ينتج المرض. والقول بأن هذا البروتين مرضي أو هذا البروتين أنتج بكميات زائدة على الطبيعي والمطلوب لأداء الوظيفة، أو أن ذاك البروتين أنتج بكميات قليلة عما يجب، أو كما ذكرنا من قبل أن تركيبه غير سليم وبالتالي عملية طيه Folding ليلائم الوظيفة الموكل بها سوف تكون غير سليمة، كل هذا القول لا يعني سوى أن هناك خللا أساسيا في تتابع نوتيدات - حروف - الجين، أي أن الخلل الحقيقي يكمن في الجين نفسه.

والجدير بالإشارة إليه أن البروتين الوظيفي قد يكون منتجا نهائيا لجين واحد، وقد يكون منتجا نهائيا لأكثر من جين. وفي الحقيقة أن معظم البروتينات الناتجة للقيام بوظائفها تكون ناتجا لترجمة أكثر من جين واحد، مما يضفي مزيدا من التعقيد في فهم الجينات. كما يوضح لنا هذا أن الخلية وحدها لا تستطيع العيش بمفردها، وبالتالي ما تحويه من جينات يجب أن يعمل مع الآخرين من الجينات، وألا يعيش حياته فردا في عزلة، وعليه أن يكون مع فريق أو جماعة، وأن يعملوا جميعا في انسجام وتناسق وتفاعل بعضهم مع بعض ومع غيرهم، ففي اتحادهم قوة، قوة جربوها وخبروها منذ النشأة الأولى للخلية. إن قوة الاتحاد هنا ما هي إلا قوة وظيفية، وهي تدل على الدرجة العالية من التطور التي يتمتع بها الإنسان، فكلما زادت درجة التفاعل والتأثر بين الجينات بعضها ببعض، وتشابكت في ما تفعل، زاد أثرها وتعقد أمرها ودل ذلك على علوها في سلم التطور.

علمنا الآن بعد الانتهاء من سلسلة الدنا من خلال المشروع العملاق المعروف باسم «مشروع الجينوم البشري» أن عدد المورثات أو الجينات الموجودة في كل خلية من خلايا الإنسان حوالي ٣٠ ألف مورثة (وهو بالمناسبة أقل مما كان يعتقد، إذ كان يعتقد أنها تبلغ أكثر من مائة ألف)، ومعنى ذلك أننا سوف يكون لدينا عدد من البروتينات أقل من عدد المورثات، ذلك بأن النظرية التي كانت تقول «بروتين واحد من جين واحد» ثبت عدم صحتها، فقد ثبت اشتراك أكثر من جين في إنتاج بروتين واحد ذي وظيفة كاملة متكاملة، كما أن الجين نفسه الذي ساهم في إنتاج جزء كامل من بروتين ذي وظيفة محددة، هو الجين نفسه الذي سوف يشارك في إنتاج جزيء بروتين آخر الذي بدوره سوف يشارك في تكوين بروتين آخر مختلف، له وظيفة مختلفة تماما عن وظيفة البروتين الأول. بيد أن هذا لا يمنع وجود بروتين واحد ذي وظيفة كاملة نتج من جين واحد، وإن كان هذا قليلا جدا.

لذلك كلما زاد فهمنا لطريقة عمل هذه الجينات زاد ذلك من سهولة العلاج بالجينات، وعلاج تلك الأمراض التي تنتج نتيجة لخلل وظيفي أو طفرة حدثت لهذا الجين السليم، يعني علاج المرض من جذوره.



الطفرات والأمراض الوراثية

يقول الأطباء «إن أحسن علاج هو علاج المسبب». والسبب هنا في ظهور الأمراض الوراثية غالبا هو طفرة مؤثرة تحدث في الجين. فإن كانت في المناطق المشفرة أو ما يعرف بالخرجونات Exons، أي في الجين مباشرة وبشكل كبير محسوس، أدى ذلك إلى مرض وراثي ظاهر، وإن كانت هذه الطفرات في المناطق غير المشفرة أو في سقط الدنا، أي في المناطق التي تسمى الدخلونات Introns، فإنها لا تؤثر في الكائن إلى حد ما، إلا أنها تشارك بذلك في ما يعرف بالتباين الوراثي بين الناس. أما إن كانت في المناطق المنظمة Regulatory elements كالمشغل Promoter والمسؤولة عن التعبير عن الجين، فقد يؤدي ذلك إلى خلل قد يكون بسيطا مدسوسا فيمر من دون أن يشعر به أحد، وفي هذه الحالة يكون له أثر تراكمي عبر الأجيال مما يؤدي إلى ظهور أعراض مرضية لافتة للنظر تماما في جيل ما غير محظوظ، وقد يكون خللا بسيطا محسوسا فيؤدي ذلك إلى ضعف التعبير الجيني، أو عدم الدقة في عملية نسخ رنا الرسول، وبالتالي ينتج بروتين به جزيئات بسيطة ناقصة، وقد يؤدي هذا إلى عجز وظيفي للبروتين المتكون ومن ثم إلى مرض وراثي. وقد يكون هذا البروتين غير مشارك في عمليات بيوكيمائية حيوية أو جوهرية، فيمر هذا الخطأ الوظيفي للبروتين في سلام من دون أن يلفت النظر إلى فعلته المخزية، إلا أنه مع تراكم السنين تورث هذه الطفرة إلى الأجيال المقبلة، ثم تظهر في جيل ذي حظ سيئ وبيئة أسوأ! [١٠٠].

والفروق بين البشر جميعا ما هي سوى طفرات على طول جزيء الدنا تتوزع بشكل عشوائي خلاله، وقد قيل إنه يوجد نحو أكثر من عشرة ملايين اختلاف بين الأفراد. وتنتج هذه التباينات أو هذه الفروق نتيجة استبدال نوتيدة واحدة بأخرى أو إزاحة وإعادة تنظيم لتتابعات من الدنا أو نتيجة حذف أو إدخال نوتيدة أو أكثر إلى مكان ما في الدنا أو نتيجة لتضاعف أو نقص في جزء معين من الصبغي الحامل للدنا... إلخ. ومن حسن الحظ أن معظم هذه الطفرات كما قلنا من قبل تحدث في المناطق غير المشفرة من الدنا Intergenic regions وفي Introns، ومن حسن الحظ أيضا أن كثيرا منها قد يحدث بالقرب من الجين وليست داخله، مما جعل العلماء يأخذون هذه التغيرات كعلامة مبكرة منبهة ومحذرة لخلل ما سوف يضرب الجين ضربا في الغد القريب، وبالتالي

إمكان تحذير المريض لأخذ احتياطات معينة، خصوصا لمرضى القلب وداء السكر وغيرهم، كما سنعرف في الفصول الخاصة بهما. كما استخدمت أيضا هذه الطفرات وهذه التباينات ـ كما أشرنا ـ في الواسمات الوراثيةMarkers Genetic لإثبات حالات النسب والبنوة، وللتعرف على الجينات وعزلها، وتتبع حالات مرضية في عائلة ما، وأيضا ذا فائدة كبيرة في تتبع التطور في مختلف الكائنات الحية (٩٨). بيد أنه توجد طفرات كبيرة مثل تلك التي تحدث نتيجة لحصول كل خلية من خلايا الجسد على صبغي إضافي، كما في حالة الأشخاص المصابين بمرض المنغولي Down syndrome حيث يأخذ المريض في خلاياه (في معظمها أو جميعها حسب نوعية الطفرة عددية أو تركيبية) الصبغي رقم ٢١، مما ينتج منه حصول هذا الشخص على عدد كبير جدا من الجينات يعطي وظائف إضافية غير مطلوبة، فتنتج من ذلك الأعراض التي نراها على مريض المنغولي. أما العجيب فإن هذا الشخص المنغولي يستطيع العيش لفترة طويلة وإن كان موته مبكرا محققا في النهاية. غير أن هناك صفة سيئة أصابت الطفرات نفسها! وهي صفة التمييز العنصري، فتوجد بعض الطفرات تصيب عرق بشري لكنها لا تصيب آخر. فمثلا مرض تليف البنكرياس الحويصلي Cystic fibrosis يصيب الأوروبيين دون غيرهم! ومرض فقر الدم البحري Thalassemia يصيب ساكني دول حوض البحر الأبيض المتوسط، ومرض فقر الدم المنجلي يصيب زنوج أمريكا! (١٠٠).

أسباب وكيفية حدوث الطفرات

توجد عوامل بيئية كثيرة تسمى المُطفرات، مثل المواد الكيمائية والأشعة المؤينة، كأشعة إكس والأشعة فوق البنفسجية والإشعاع الرادوني والإشعاع النووي. بيد أن بعض الباحثين البيولوجيين النفسيين اعتبر أن هناك عوامل نفسية لحدوث الطفرات في الجين! وهي عوامل تنبع من داخل الفرد نفسه وإن كانت في حقيقة الأمر ما هي إلا انعكاس لما يدور حوله في البيئة المحيطة به، وقد يعود بنا هذا إلى تعريف الجين ومدى صحته في ظل خضوع الشخص لعوامل نفسية قد تختلف الاستجابة لها من شخص إلى آخر لكن لها أثرا في تركيب الجين، وتلك هي إحدى جوانب الروح المهيمنة على تركيب الجين وعمله ومن ثم تعريفه.



وبشكل أعم فإن معظم الطفرات التي تصيب جزيء الدنا تحدث أثناء عملية تضاعف الدنا أو نسخه. وكما هو معروف، فإن عملية تضاعف جزيء الدنا في الخلية عملية معقدة وصعبة للغاية، فهي عملية ولادة جزيء جديد. ولكي تتم هذه الولادة لابد من وجود معاناة في الجزيء الأم، فكل الخلية عندئذ تتغير وتتهيأ لهذا الحدث الجلل. فعملية ولادة الحياة نفسها عملية تهز كيان الخلية كله وليس فقط جزيء الدنا. إن جزيء الدنا آخر من يتحرك في هذه العملية تقريبا، ولابد قبل أن يبدأ هو في فتح جديلتيه الجميلتين الطويلتين لكي يلد جزيئا جديدا أن تجهز كل الأدوات اللازمة للولادة، وعساها أن تكون ولادة طبيعية من دون أخطاء وراثية. بيد أن معظم ولادات الجزيء الوراثي تتم بشكل قيصري، لابد من تكسير روابط، وحذف وتشذيب وإضافة. إن تجهيز الإنزيمات أو البروتينات اللازم توافرها عند عملية التضاعف لابد، وحتما، أن تكون لها الأولوية، وأن تكون جميع هذه الإنزيمات والاحتياجات الأخرى موجودة وعلى أهبة الاستعداد. كيف لا ونحن لدينا أكثر من ثلاثة مليارات من الحروف الدناوية التي تحتاج الخلية إلى ولادتها وصنع نسخة مطابقة تماما لها؟ أليس من المتوقع في هذا البحر الخضم من الحروف أن يفلت حرف أو يتكرر أو يزيد ؟ أليس هذا جد وارد؟!

ومن المعلوم أن هذه الإنزيمات الضروري وجودها عند عملية التضاعف، تقوم بعمليات ترميم وإصلاح، كما تقوم بإعطاء كل ذي حق حقه وتضع المناسب لما يناسبه. فهي مثلا تأخذ الحرف أو القاعدة الـ (ج) G جوانيدين وتذهب بها لكي تكمل الفرع الرئيسي الذي به الـ (س) C سيتوزين، ثم يأتي أنزيم آخر ليربطهما معا برابطة قوية. ولابد أن نعلم أن هذا الموضوع يتم عن طريق بروتينات في قمة التخصص. فمثلا (س) C لها أنزيم و الـ (ج) G لها أنزيم آخر مختلف، والربط له أنزيم خاص آخر... إلخ. كل خطوة تتم في تناسق وتناغم وتآلف عجيب، ولا تتركنا إلا بعد تنتزع من صدور المؤمنين كلمة الله، نعم سبحان الله.

وعلى الرغم من كل هذا التخصص العالي والدقة المتناهية، إلا أن بعض الإنزيمات تفشل أحيانا في القيام بعملها المنوط بها على أكمل وجه، وهي حينئذ يكون السبب فوق قدرتها بكثير وأقوى منها. فهي أحيانا تدخل عنصرا

ما إلى مكان ليس مناسبا له، فهي بذلك تكون قد ضيعت الأمانة وأوسدت الأمر لغير أهله، فتحدث مشكلة، والمشكلة هنا طفرة والطفرة هنا غالبا ما ينتج منها خلل يؤدي بدوره إلى مرض.

إلا أننا سوف نرفق بهذه الإنزيمات إذا علمنا أن هذا الفشل - أثناء عملية تضاعف الدنا - يحدث مرة واحدة في كل مائة ألف حرف، ومنها ما هو قابل للإصلاح ومنها ما هو غير قابل للتصحيح أو الإصلاح بالمرة. وهذا النوع الأخير - غير القابل للتصحيح - يحدث بنسبة خطأ واحد خلال عملية نسخ عشرة ملايين حرف. ولابد من الإشارة إلى أن هناك عوامل كثيرة تتحكم في سير عملية النسخ أو التضاعف ليس هذا مجال حصرها. وتتوقف أهمية الطفرة أيضا في أنها تورث ولا تورث، أي أنها إذا حدثت في الخلايا الجنسية (الحيمن أو البويضة) وسوف تورث وتنتقل من جيل إلى جيل، أما إذا حدثت في الخلايا الجسدية فسوف لا تورث. وعموما تكون النتيجة النهائية للطفرة خللا ما، وقد يكون مرضا وراثيا، وهذا المرض لابد من علاجه مادمنا عرفنا مسبباته بدقة وأفضل علاج للمرض الوراثي هو علاج الخلل في الجين المسؤول، لذلك فهذا هو وقت العلاج بالجينات.

بيد أنه يوجد تقريبا خمسة آلاف مرض وراثي يصيب الإنسان، إلا أن العلماء لم يتمكنوا إلا من معرفة الجينات الطافرة لألف مرض وراثي فقط حتى الآن. وتم ذلك بالطبع عن طريق وسائل وتقنيات كثيرة لعزل هذه الجينات وتصنيفها. ومن هذه الطرق التي استخدمت في التعرف على الجينات وتحديد مواقعها، ثم أخيرا عزلها، الخرائط الوراثية والفيزيقية، كما استخدمت الواسمات الوراثية في التعرف على كثير من الأمراض الوراثية ومتابعتها من جيل إلى جيل أو في عائلة ما كما سبق أن أشرنا.

الطرق الحالية المستخدمة في العلاج بالجينات

١ - الفيروسات كنواقل للجينات

استخدام أنواع معينة من الفيروسات مثال الفيروسات الارتجاعية Retrovirusesوكذلك الفيروسات الغددية Adenoviruses والفيروسات العدسية Lentiviruses وهي جميعها تُحمّل في المختبر بالجين المراد إيلاجه إلى الجسد [٩٧] (انظر الشكل ١١).





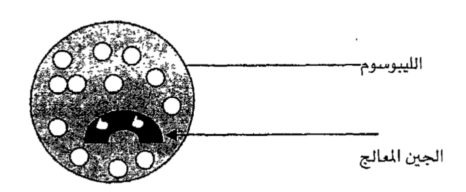
الشكل (١١) يبين تحميل الفيروس بالجين المُعالج، الذي يصبح جزءا من جينوم الفيروس، حيث يجري إدخال الفيروس بعد ذلك إلى جسد المريض.

بعدما يصبح هذا الجين جزءا من جينوم الفيروس، يجري إدخال الفيروس مباشرة إلى الجسد، أو إلى الخلايا المراد إصلاح الخلل الذي بها. واعتمد الباحثون على خاصية في الفيروسات، وهي أنه حينما يصيب خلية العائل، فإنه يصبح جزءا من دناها، يقبع في قلبه، ويستغل كل موارد الخلية لمصلحته. وحينما تنقسم الخلية ينقسم هو معها بأن ينقسم دناه ويتضاعف داخل جينوم الخلية. وبذا فإن الجين المُحمَّل به الفيروس، والذي أصبح جزءا من المادة الوراثية للفيروس، هذا الجين سوف ينسخ ويضاعف داخل الخلية، وبالتالي سوف يؤدي الوظيفة المطلوبة منه. اعتمد الباحثون أيضا على خاصية تعرف بالانتحاء Tropism أو ميل الفيروس نحو إصابة نوع معين من الخلايا من دون غيرها، فإذا قلنا على سبيل المثال إن فيروس الكبد الوبائي لا يصيب سوى الكبد ولا يصيب خلايا القلب أو الكلية مثلا، فهذا يعني التخصص في إصابة خلايا الكبد فقط من دون أي خلايا أخرى في الجسد، وكذلك فيروس الإيدز الذي لا يصيب إلا نوعا معينا من خلايا الدم البيضاء. فلا سلطان إذا على جينات قلب الفيروسات، فهي تحب من تحب وتكره من تكره من خلايا. لذا فقد ساعد ذلك الباحثين في تحديد الهدف المراد إرسال الفيروس إليه من دون غيره بكل دقة وسهولة. إلا أن هناك خاصية أخرى في معظم الفيروسات وهي أنها تميل وترغب في الذهاب إلى الخلايا التي لها القدرة على الانقسام

باستمرار! فمعنى هذا أنها تنفر وتبتعد عن الخلايا قليلة الانقسام، أو التي لا تنقسم مثل خلايا المخ مثلا. فمعنى هذا أن العلاج باستخدام الفيروسات كناقل للجينات سوف يكون مقصورا على خلايا بعينها من دون الأخرى، هذا بالإضافة إلى صعوبة عمل الجين بكفاءة داخل خلية العائل أو المريض، وعدم دقة عملية الإيلاج الصحيح في جينوم المريض بشكل عام.

٢ ـ الليبوسومات Liposomes

وهي جزيئات من الدهون، تحبل بالجين المعالج كما تحبل المرأة بالجنين، ثم يجري إدخال هذه الجزيئات إلى خلايا جسد المريض (انظر الشكل ١٢).



الشكل (١٢) يبين تحميل الليبوسوم بالجين المراد إدخاله إلى جسد المريض.

٣ ـ الخلايا Cell Therapy

العودة إلى الطبيعية دائما تراود خيال وعقول العلماء، دع الجسد يتحدث إلى نفسه ويتفاوض معه من دون وسيط، حاول أن تكلم الجسد باللغة التي يفهمها، وخير وسيلة لذلك أن ترسل إليه ليس فقط من يتحدث لغته، ولكن أرسل إليه من هو من دمه ولحمه وجنسه، أرسل إليه رسولا منه إليه ـ أرسل إليه خلاياه. بهذا اقتنع العلماء، وراحوا يفكرون في استخدام خلايا الجسد الحية، مثل الخلايا الليمفاوية Lymphocytes أو خلايا الجلد Fibroblasts فهذه الخلايا أخذت من الجسد ذاته، وأدخل فيها الجين المراد إيلاجه إليه بواسطة الفيروسات أو الليبوسومات. وجرى ذلك في المختبر ونُميت هذه الخلايا المحملة بالجين المطلوب داخل المختبر، وانقسمت وأعطت خلايا كثيرة



تحمل نسخة من الجين المراد إدخاله في الجسد، ثم أعيدت هذه الخلايا بعد ذلك إلى جسد المريض. ولابد من الإشارة إلى أنه يوجد بالولايات المتحدة ـ منفردة ـ ما يقرب من ٤٥٠ محاولة للعلاج بالجينات تحت طور التجريب، من بينها ما يقرب من ١٨٠ محاولة جرت عن طريق خلايا الجسد الحية. ومن بين ١٨٠ محاولة لنقل الجين عن طريق الخلايا الحية كان هناك ما يقرب من ٦٠ محاولة استخدمت فيها الخلية الجذعية كناقل للجين إلى داخل جسد المريض [٩٧].

٤ ـ **الخلية الجذعية المعدلة وراثيا Genetically Modified stem cells**

من المريض سوف نأخذ الخلايا الجذعية، ثم نعدلها وراثيا بحيث تناسب عملية إدخال الجين المراد نقله إلى المريض، ثم تعرض هذه الخلايا الجذعية المعدلة وراثيا للفيروسات الحاملة للجين المراد إدخاله إلى جسد المريض، ثم تنمى هذه الخلايا المعدلة داخل المختبر وتنقسم حتى تصبح كثيرة العدد وبها نسخة من الجين المطلوب، ثم يعاد الجميع إلى المريض.

مميزات الخلايا المعدلة وراثيا

تتميز طريقة استخدام الخلايا المعدلة وراثيا في توصيل الجين المعالج إلى داخل جسد المريض بالآتي:

- أن عملية إدخال الجين إلى داخل الخلايا المعدلة تُجرى في المختبر، وهذا يسهل عملية دراسة نجاح أو فشل دخول الجين إلى الخلية، كما يساعد في اختيار الخلايا التي أخذت الجين فقط من دون غيرها.
- سهولة برمجة الخلايا وراثيا، وذلك بجعل هذه الخلايا التي بها الجين المعالج، تنتج كميات كافية من البروتين العلاجي المرغوب فيه، أو للتحكم في معدل ومستوى إنتاج البروتين المعالج، وبالتالي زيادة فاعلية العلاج حينما يعاد إلى جسد المريض.
- برمجة هذه الخلايا المعدلة بطريقة تجعلها تعطي المادة العلاجية Therapeutic agent على فترات محددة حسب الطلب، ويتم ذلك بإعطاء أدوية معينة تجعل جين العلاج المنقول Therapeutic transgene يعمل أو لا يعمل حسب الطلب والحاجة.



مميزات استخدام الخلايا الجذعية في العلاج بالجينات

من أهم مميزات الخلية الجذعية، التي جعلت الباحثين يستخدمونها كوعاء ناقل للجين، قدرة هذه الخلية على تجديد نفسها self- renewing، وبالتالي ضمان وجودها الدائم في الجسد، ومن ثم ضمان وجود الجين المعالج باستمرار، وعدم الحاجة إلى إعادة إدخاله مرة ثانية إلى الجسد.

ومن أكثر الأمراض التي استخدمت فيها الخلية الجذعية في العلاج بالجينات هو السرطان، مثل سرطانات الدم والثدي والمخ والمبايض وغيرها. كما استخدمت أيضا في علاج أمراض مثل مرض العوز المناعي الشديد «CIY» severe combined immunodeficiency disease [١٠١]، وكذلك مرض جوشر Gaucher's وأنيميا الفانكوناي Fanconi anemia، مرض فابري Fabry disease وكذلك النقص الإلتصاقي لكرات الدم البيضاء Leukocyte adhesion deficiency (LAD)، وجميع الأمراض السابقة تنتج من خلل في جين واحد هو المسئول عن ظهورها. أيضا استخدمت الخلايا الجذعية في علاج مرض الإيذر HIV-1.

أهم الخلايا الجذعية المعدلة التي تستخدم في العلاج بالجينات

تستخدم جميع أنواع الخلايا الجذعية بوصفها وعاء لنقل الجين إلى حيث يراد له في جسد المريض، لكن هناك أنواعا لها الأسبقية في الاستخدام منها:

أ ـ الخلية الجذعية المنشئة لخلايا الدم Hematopoietic stem cell (HSC)

وتأتي على رأس القائمة في أفضلية الاستخدام، ترى ما السبب؟

أسباب تفضيل استخدام الخلايا الجذعية المنشئة للدم في العلاج بالجينات

١ ـ سهولة الحصول عليها ـ نسبيا ـ من الجسد، فهي موجودة تجري في الدورة الدموية و في نقي العظام للبالغين، أو في الدم الموجود في الحبل السري للأطفال حديثي الولادة. وعلى الرغم من ندرة وجودها في نقي العظام، إذ توجد به خلية واحدة جذعية مكونة للدم في كل ١٠ ـ ١٥ ألف خلية، فإن استخلاص هذه الخلية يجري بسهولة ويسر، ثم تجهز في المختبر، ثم تعاد مرة ثانية إلى المريض الذي أُخذت منه بعد أن تحمل بالجين المُعالِج [١٠١].



٢ـ قدرة الخلايا الجذعية المنشئة للدم على العطاء والتحول إلى أنواع عديدة من خلايا الدم المختلفة والمنتشرة في كل مكان، وبالتالي سوف نضمن ليس فقط وجود الجين المنقول المعالج في الجسد، بل نضمن أيضا انتشاره في جميع أرجاء الجسد المترامية.

٣ـ الخلايا الجذعية المنشئة للدم لديها القدرة على الاستقرار في مواقع مختلفة من الجسد، إلا أنها تمتلك خاصية تعرف بالرغبة في العودة Homing وهي تفضيلها لأماكن معينة للبقاء فيها والاستقرار بها، وهي أماكن في الأصل قد جاءت منها، كنقي العظام ثم يليه بعض الأعضاء كالكبد والطحال والعقد اللمفاوية Lymph Nodes، وبالتالي يكون لدينا فرصة ممتازة للوصول إلى هذه الأعضاء تحديدا، وعلاج ما بها من خلل. مثال أمراض الكبد وبعض حالات الخلل في الأيض Metabolic errors.

ب ـ الخلايا الجذعية المنشئة لخلايا العضلات Myoblast Muscle - forming stem cell:

وتأتي في المرتبة الثانية من الأهمية ـ بعد الخلايا الجذعية المنشئة للدم ـ حيث تعدل وتستخدم كناقل للجينات المعالجة إلى داخل الجسد [١٠٢]. وهي خلايا تتميز بقدرتها، حينما تزرع في النسيج العضلي، على الاتحاد مع الألياف العضلية المحيطة، وكذا قدرتها على الامتزاج والعيش في النسيج العضلي الذي حقنت فيه. وبما أن هذا النسيج العضلي يتغذى بأوعية دموية وألياف وخلايا عصبية، فإن البروتين الناتج من الجين المنقول سوف تكون له القدرة على الوصول إلى الدورة الدموية وكذلك إلى الخلايا العصبية. لذلك فالخلايا الجذعية المكونة للعضلات سوف تعالج أمراضا كثيرة مثل : الحثل العضلي Muscle dystrophy، وأمراض أخرى مثل أمراض الانحلال العصبي Neurodegenerative diseases، العوز الهرموني الموروث Inherited hormone deficiencies، والسرطان، والأنيميا والهيموفيليا والفشل الكلوي والكبدي، وغيرها.

جـ ـ الخلايا الجذعية العصبية Neural stem cells

وتأتي في المرتبة الثالثة من الخلايا الجذعية المعدلة وراثيا، وتستخدم كناقل للجين المعالج، وقد استخدم الباحثون هذه الخلايا ضد سرطان المخ، وبالأخص نوع يسمى سرطان الخلايا الدبقية Gliomas،

وهو في الحقيقة صعب العلاج، وذلك بسبب انتشاره وتوغله في الأنسجة السليمة المحيطة به. إلا أن الباحثين تمكنوا من تعديل الخلايا الجذعية العصبية وراثيا، وجعلوها تنتج بروتينا ذا صفات معينة، هذا البروتين يتحد مع دواء غير سام يُعطي من خارج الجسد، فيتحول بدوره إلى بروتين نشيط، الذي بدوره يتحد مع خلايا السرطان فيقتلها. وقد جُرِّب هذا في أمخاخ فئران تجارب حقنت بخلايا المخ السرطانية للإنسان، مع الخلايا الجذعية العصبية المعدلة وراثيا ، فأعطت نتائج شفاء بنسبة عالية جدا وصلت إلى ٨٠ ٪ [١٠٢].

د ـ الخلية الجذعية المكونة لخلايا العظام Bone- forming stem cell (Osteoblast)

في محاولات الباحثين لإصلاح ما أتلفه الدهر من جروح في العظام أو كسور، قاموا بتعديل الخلية الجذعية المصنعة لخلايا العظام وراثيا، بحيث تنتج بروتينا يعمل كحافز لنمو العظام، ثم وضعوا هذه الخلايا المهندسة في وسط خاص يساعد على نمو خلايا العظام الجديدة. وبعد شهر أُدخلت هذه الخلايا العظمية الجديدة المتكونة في فأر، فوجدوا أن عظاما جديدة قد تكونت! [١٠٤].

استخدام الخلية الجذعية في العلاج بالجينات قبل الولادة

في العام ٢٠٠٠ تمكن شيلدز Shields، L.E وفريقه من إدخال الفيروسات الارتجاعية Retroviruses والمعدلة وراثيا والمحملة بالجين المعالج ـ إلى الخلايا الجذعية التي أخذت من دماء الحبل السري للجنين، وهي خلايا جنينية شديدة الانقسام. وقد جرت عملية الإدخال بسهولة وبكفاءة عن تلك التي استخدموا فيها خلايا جذعية مشتقة من دماء الحبل السري لأطفال حديثي الولادة، والتي هي خلايا بالغة قليلة الانقسام بالمقارنة بالخلايا الجنينية. مما يدل على أن الفيروس يفضل الخلايا الغضة الجنينية كثيرة الانقسام على البالغة نادرة أو قليلة الانقسام. هذه النتائج دفعت باحثين آخرين إلى التفكير في استخدام هذه الخلايا الجذعية المأخوذة من الجنين في علاج الخلل الوراثي الموجود في الخلايا المكونة للدم في الرحم، أي قبل الولادة [١٠٥ و١٠٦].



مقارنة بين الخلية الجذعية الجنينية والخلية الجذعية البالغة في العلاج بالجينات

- في العام ٢٠٠٠ تمكنت الدكتورة مارينا كفازانا Marina Cavazzana calvo- في فرنسا، من إدخال الجين السليم المصحح لمرض العوز المناعي الحاد المرتبط بالصبغي الجنسي إكس X-linked sever combined immunodeficiency إلى نقي العظم لطفلين مصابين بالمرض، مما نتج منه تحسن في جهازهما المناعي [٨٤]. وذلك لأن خلايا نقي العظم بدأت تتمايز وتتطور لكي تعطي سلسلة من الخلايا المتخصصة التي عملت على مهاجمة البكتيريا والفيروسات. إلا أن أحد الطفلين المصابين قد توفي نتيجة إصابته بالسرطان! وقد عزا البعض هذه الانتكاسة التي حدثت، إلى نتيجة المحدودية الفطرية في البرنامج الوراثي في الخلية الجذعية البالغة من الحبل السري، وعزا البعض الآخر إلى أن عملية إدخال الجين في جينوم الطفلة قد أفسد ترتيب جين ما خاص بكبح السرطان ومن ثم حدثت به طفرة. ومن هنا بدأ البعض يشكك في استخدام الخلية الجذعية البالغة خاصة تلك المكونة للدم، وأنه من الأفضل استبدالها بالخلايا الجذعية الجنينية التي هي أكثر مقدرة وشمولية وأكثر تكيفا للعلاج بالجينات من تلك البالغة.

- وجد الباحثون أن الخلايا الجذعية البالغة ليس لديها القدرة على الاستمرارية أو الحفاظ على المنتج الجيني داخلها لمدة طويلة حتى لو انقسمت أو تمايزت إلى خلايا متخصصة! أما الخلايا الجذعية الجنينية فلديها القدرة على الاستمرارية، وفي الوقت نفسه على المحافظة على ما فيها من المنتج الجيني المنقول إلى الأبد وحتى نهاية حياة المريض!

- تتميز الخلايا الجذعية البالغة، على أنها نادرة الانقسام وساكنة، وهذا يقلل من إصابتها بالفيروسات المرتجعة المحملة بالجين المعالج، التي بطبيعتها تميل إلى إصابة الخلايا الأكثر انقساما. وهذا يتوافر تماما في الخلايا الجذعية الجنينية، التي تنقسم وتتمايز مما يسهل عملية إصابتها بالفيروس المحمل بالجين، وبالتالي سوف تعطي خلايا كثيرة بها كمية كافية من الجين لإحداث الفعل العلاجي المنوط بها. وهذا ما ثبت بالفعل حينما استخدم العلماء الخلايا الجذعية الجنينية من دم الحبل السري للجنين في أثناء الحمل ، حيث وجدوا أن إصابتها بالفيروسات المرتجعة كانت سريعة وجرت



بكفاءة عالية أكثر من استخدامهم للخلايا الجذعية الجنينية من دم الحبل السري لطفل حديث الولادة. وأرجعوا السبب في هذا إلى أن الخلايا الجذعية من دم الحبل السري للجنين قبل الولادة لها القدرة العالية على الانقسام، لأنها خلايا ما زالت جنينية.

- استخدام الخلايا الجذعية المنشئة للدم البالغة في العلاج بالجينات، يجعلها تصطدم في طريقها بمشكلة تسمى صمت الجين Gene Silence داخل الجينوم الوراثي لتلك الخلية الجذعية البالغة، حيث إنه مع تقدم عمر الخلية البالغة يحدث للجين المعالج أن يتوقف، ولا يستطيع التعبير عن نفسه، وذلك نتيجة لتغير في التركيب البروتيني للصبغي الذي به يقبع الجين المعالج، ومادام التركيب قد تغير فإن الوظيفة سوف تتأثر. إلا أن بعض الباحثين ذكروا أن هذه المشكلة قد توجد أيضا في الخلايا الجذعية الجنينية [١٠٧ - ١١٠].

- عزا بعض الباحثين قدرة الخلايا على الانقسام والبقاء في الجسد لفترة طويلة، إلى تتابع معين من الدنا يوجد في النهاية الطرفية للدنا في كل صبغي، وهذا التتابع يسمى تيلومر (وهو تتابع من النيوتيدات يحمي طرفي الصبغي)، ويقاس وجوده بقياس مستوى إنزيم خاص به يعرف بإنزيم التيلوميراز Telomerase، وهو الإنزيم الذي يتم عملية بناء التيلومر، ووجود هذا الإنزيم بكمية عالية في الخلية، دليل على أن هذه الخلية قادرة على الانقسام دوما، وهذا هو سر قدرة الخلية الجذعية الجنينية على الانقسام والبقاء، إذ إن مستوى نشاط هذا الإنزيم بها عال تماما، أما الخلية الجذعية البالغة (مثل الخلية الجذعية المنشئة للدم) وكذلك بعض الخلايا المتخصصة فمستوى هذا الإنزيم بها قليل، وبالتالي تتابع الدنا التيلوميريزي بها قليل أيضا، مما يحد من استمراريتها في الانقسام والبقاء في جسد المريض. «فإذا دعونا لشخص أو لمريض بطول العمر فكأننا - على المستوى الجزيئي الوراثي - ندعو له بطول تتابع التيلومر»!

- الخلايا الجذعية الجنينية تتميز بخاصية غاية في الأهمية، وهي خاصية وفرة القدرات Pluripotency، وهي مقدرة الخلية الجذعية الجنينية على التمايز إلى جميع أنواع الخلايا المتخصصة - تقريبا - في المختبر، وكذا قدرتها على تجديد نفسها والانقسام دائما لفترات طويلة من دون أن تمل أو



تكل، وهي خصائص مفيدة في استخدامها للعلاج بالجينات [١١١]. بيد أن هذه الميزة لا تتوافر في الخلية الجذعية البالغة، وأيضا في الخلية الجذعية من دم الحبل السري، وللحق فهي قادرة فقط على الانقسام لمدة محدودة، مجددة بذلك من نفسها ثم تتقف عند ذلك. وهذا لا يناسب عملية تحميلها بالجين المعالج، إذ إن التعبير عن الجين في هذه الحالة لن يدوم طويلا، وهذا غير مطلوب أبدا، خصوصا في علاج الأمراض المزمنة التي يحتاج تصحيح الخلل فيها إلى بقاء الجين فيها عاملا نشطا لأطول وقت ممكن.

ـ ذكر باحثون أن خلايا الجذع الجنينية يمكن استنباتها وتنميتها في المختبر، وعمل العديد من سلالات الخلايا منها والمحافظة عليها باقية دائما. أما الخلايا الجذعية البالغة، مثل الخلية الجذعية المنشئة للدم، فتكاد تكون المحافظة عليها باقية في المختبر مستحيلة على الأقل في الوقت الحالي. وهذا يعتبر أهم أسباب عدم الاعتماد على الخلية الجذعية البالغة في نقل الجينات إلى المريض [١١٢].

ـ الحصول على الخلايا الجذعية الجنينية من الجسد أسهل بكثير من الحصول على الخلايا الجذعية البالغة. فأنت تمد يدك إلى خلايا الكتلة الخلوية الداخلية في الأرومة، وهي في يومها الخامس تقريبا، وتنتزع بعض من الخلايا التي تختبئ بها كالسر، ثم تنمى هذه الخلايا في المستنبت في المختبر، وبذلك تحصل على الخلايا الجذعية الجنينية. أما الخلايا الجذعية البالغة، فكما علمنا أنه توجد خلية بالغة واحدة من الخلايا المكونة للدم في نقي العظام في كل من ١٠ إلى ١٥ ألف خلية دم، وخلية واحدة منها في كل ١٠٠ ألف خلية بالدم الطرفي، مما يوضح لنا مدى صعوبة الحصول عليها نسبيا من بين هذا الكم الهائل من الخلايا، وعليه فإن استخدام الخلايا الجذعية الجنينية في العلاج الجيني أسهل بكثير من استخدام الخلايا الجذعية البالغة فيه.

ـ تتميز الخلايا الجذعية الجنينية بأنها يمكن أن تُستحث وتُعدل وراثيا حتى تتمايز إلى خلايا متخصصة ـ أي بالغة ـ بوفرة، ثم تستخدم بعد ذلك في العلاج بالجينات. ولو قدر أن هذه الخلايا البالغة المتخصصة قد نفدت، فلا خوف مادام مصدر تكوينها موجودا وهو الخلايا الجذعية الجنينية، أما العكس فصعب الحدوث، أي أننا لا نستطيع تحويل الخلية

الجذعية البالغة إلى خلايا جذعية جنينية، ولو أن هذا بات غير صحيح تماما. حيث ذكر الدكتور روبرت لانزا Lanza في معهد التقنية المتقدمة للخلية بولاية ماساتشوسيتس، ذكر أنه وفريقه البحثي قاب قوسين أو أدنى من إعادة برمجة الخلية البالغة وإرجاعها إلى الطور الجنيني المبكر. والآن في عام ٢٠٠٥ تمكن فريق بحثي في هارفارد بقيادة إيغان كيفين.Kevin E من إعادة برمجة خلية جلدية Somatic cell reprogramming، أي خلية بالغة، بواسطة خلية جذعية جنينية إلى خلية جذعية جنينية أخرى جديدة. كما أن نقل نواة خلية بالغة Somatic nuclear transfer إلى سيتوبلازم البويضة، أعاد البرنامج الوراثي للخلية البالغة إلى المراحل الجنينية الأولى، وهذا ما حدث تقريبا مع إيان ويلموت صاحب النعجة دوللي الشهيرة.

- كونك تستطيع معاملة أو معالجة الخلايا الجنينية الجذعية في المختبر لأجيال وأجيال منها، فهذا يمنحنا وسيلة ممتازة لدراسة هذه الخلايا وجيناتها - وقد تكون هذه الميزة من أهم مميزات الخلية الجذعية الجنينية - ولدراسة الناقل، سواء كان فيروسا أو غيره، ومدى نجاحه في حمل الجين المعالج إلى الخلايا. ليس هذا فقط، بل يمكننا من معرفة مستوى إنتاج البروتين المعالج بعد أن تتمايز هذه الخلايا المحملة به، وبالطبع لا يتوافر هذا في الخلايا الجذعية البالغة.

مما سبق يتضح أن الخلايا الجذعية الجنينية المعدلة وراثيا هي الخلايا المناسبة تماما كوعاء ناقل للجينات المعالجة إلى الجسد. وهي التي رجحت كفتها عند مقارنتها بتلك الخلايا الجذعية البالغة. ومع ذلك فإن هناك من يرى أن الخلية الجذعية الجنينية - التي هي بالطبع غير متمايزة - نتيجة لما تتمتع به من خاصية وفرة القدرات، قد تتحول مع طول الوقت إلى خلايا سرطانية Teratomas تحتوي داخلها على أنواع عديدة من الخلايا المتخصصة أي البالغة، وبدلا من علاج المريض من مرض السكر مثلا نقتله بالسرطان! [٥٧].

من أجل ذلك، كان لابد من وجود شروط أو عوامل تجب مراعاتها في استخدام الخلية الجذعية الجنينية، خصوصا البالغة بشكل عام في العلاج بالجينات.



العوامل المطلوب توافرها لإنجاح العلاج بالجينات باستخدام الخلايا الجذعية

١ـ المعرفة التامة والدراية الكاملة بعملية إعداد وتصميم الوعاء الحامل أو الناقل Vector للجين، سواء كان فيروسا أو غير فيروس، وأيضا معرفة جيدة وتامة بعملية إدخال أو نقل الجين إلى الخلايا.

٢ـ المقدرة على توجيه الجين المنقول إلى المكان السليم والمناسب له في الصبغي.

٣ـ المقدرة على توجيه الخلايا الجذعية المعدلة إلى المكان أو النسيج المصاب، وكذلك توجيه المنتج العلاجي الجيني إلى النسيج المصاب المراد علاجه.

٤ـ تنظيم عملية إنتاج المنتج العلاجي الجيني أو البروتين العلاجي Therapeutic agentفي الخلية الجذعية المعدلة، وكذا التحكم فيه طبقا لظروف واحتياجات العضو المريض.

٥ـ التغلب على مقاومة الجسد للخلايا الجذعية المحملة بالجين المعالج.

التحديات التي تعوق استخدام الخلية الجذعية في العلاج بالجينات

أعتقد أنه لا يوجد شيء فوق سطح هذه الأرض يمنع طموح العلماء من مواصلة بحثهم الدؤوب عن المعرفة وعن الحقائق، ومهما يجد العلماء في طريقهم من عقبات فإنهم دائما يبحثون أين الداء ويشخصون الخلل ويعرفونه حتى يضعوا الحلول الناجعة لهذه المشاكل التي تعوق تطور الأبحاث خاصة في مجال الخلايا الجذعية المعجزة..

ومن هذه التحديات:

ـ محدودية القدرات وعدم القدرة على البقاء في المختبر لفترات طويلة ثم التمايز إلى خلايا متخصصة، وهي سمة في الخلايا الجذعية البالغة وتمثل تحديا وعائقا أمام استخدامها في علاج الأمراض الوراثية، خصوصا تلك المزمنة التي تحتاج في علاجها إلى وقت طويل.

ـ عدم مقدرة الفيروسات الارتجاعية المحملة بالجين المعالج، على إصابة الخلايا التي ليس لديها قدرة كاملة على الانقسام المتواصل، مثل الخلية الجذعية المنشئة للدم. لذلك قام الباحثون بالبحث عن فيروسات أخرى لديها القدرة على إصابة هذه الخلايا قليلة الانقسام، مثال الفيروسات العدسية Lentiviruses ومنها فيروس نقص المناعة المكتسبة HIV أو



الفيروسات المصاحبة للغدد Adeno- associated viruses إلا أنها طريقة لم تثبت نجاحها بعد. وقد يرجع هذا إلى أن الخلايا الجذعية البالغة نفسها في تلك الأثناء، تكون في حالة غير نشطة وغير فعالة. إذ من الواضح أن هذه الفيروسات كائنات تعشق الحياة، أي تحب أن تنقسم، فكيف لها أن تصيب خلية ليس بها حياة، خلية لا تلد أي لا تنقسم! خلية طاقمها الوراثي - الذي من المقدر أن يكون هو المضيف لطاقم الفيروس الوراثي نفسه - خامل وساكن لا ينقسم ولا يتضاعف. أليس الأجدر لها كفيروسات محبة للحياة والبقاء، أن تبحث وتتفحص في كل خلية أمامها وتختار أكثرها نشاطا وأحسنها انقساما وأفضلها بقاء؟ أليس من يجاور السعيد يسعد مثله كما يقولون، أليس من يجاور الحي تدب فيه الحياة من جديد؟ إذن هناك اتفاق غير معلن بين جميع الفيروسات، بألا تصيب إلا الخلايا الولود، وبذلك يصعب إدخال الجين المنقول المعالج إلى الخلايا الجذعية البالغة المكونة للدم.

- بيد أن الباحثين لم يرق لهم حال الخلايا الجذعية البالغة المكونة للدم دون أن يحوروا فيها ويزيدوا من أنوثتها، وأفضل طريقة لزيادة أنوثتها وجعلها جذابة لهذه الفيروسات المحملة بالجين المراد إيصاله إلى جسد المريض - هو أن يجعلوها تتوالد وتتكاثر، أي تنقسم وتصبح ولودا، وبالتالي يستطيع الفيروس المحمل بالجين إصابتها وإيلاج جينه في طاقمها الوراثي. إلا أن دكتور إندر فيرما - Inder Verma ذا الأصول الهندية - في معهد سولك Salk حذر من أن حث الخلية الجذعية المنشئة للدم (أي البالغة) على الانقسام فيه خطورة، إذ إن هذا قد يفقدها المميزات الفريدة التي تتميز بها، مثال صفة اللدونة Plasticity وهي قدرتها على التحول إلى نوع آخر من الخلايا المتخصصة في نسيج ما يختلف عن نوع خلايا النسيج الذي نشأت فيه أو جاءت منه. وقد يجعلها أيضا تفقد خاصية مهمة لديها وهي قدرتها على تجديد نفسها، وقدرتها على النمو ومواصلة الحياة عندما يعاد إدخالها في المريض، وقد تتحول إلى خلية سرطانية تمثل انتكاسة علاجية، كما حدث في علاج مرض العوز المناعي الشديد، مع الدكتورة مارينا كفازانا Marina Cavazzana -calvo في فرنسا.

يبدو أنه ليس ثمة حلول تلوح في الأفق القريب لتحوير هذه الخلية المكونة للدم لاستخدامها في العلاج بالجينات بشكل ناجح ومتكامل ومستمر.



- تحد آخر وهو أن الخلايا الجذعية البالغة المصنعة للدم، كما اشرنا من قبل، وبعد أن تصبح حبلى بالجين المعالج وتزرع في نسيج المريض، هذا الجين المنقول المعالج، يصاب بالخرس ويصبح جينا صامتا لا يستطيع أن يعبر عن نفسه، وبالتالي لا بروتين ينتج منه ولا علاج. وذكر الباحثون أن هذا الصمت الرهيب للجين يحدث نتيجة التغيرات والعمليات البيوكيميائية، والتراكمات الناتجة في الخلية والتي تغير من التركيب المحيط بهذا الجين المنقول، والقابع هناك في إحدى الصبغيات الستة والأربعين المنتشرة في النواة (١٠٧ و١٠٨).

- تحد آخر ومهم وهو المناعة ولفظ جسد المريض لهذه الخلايا إذا كانت من مصدر آخر وليس منه. ليس أي شيء يستطيع أن يتسلل ويدخل إلى الجسد كاللص، وإن نجح في الدخول فهناك جيش عرمرم يشحذ كل جنده أسلحتهم في وجه كل معتد وفي وجه كل غريب غاصب آثم. بيد أنه ليس كل غريب معتديا وليس كل غريب مغتصبا، فهناك غريب سفير للنوايا الحسنة، جاء وقد قدم بين يديه كل نوايا الخير، ومع ذلك فإن ثمة كلمات أو إشارات أو علامات مادية يجب أن تقدم لكي يدخل ويطمئن ويأمن. فإن كانت هذه الخلايا الجذعية البالغة المحملة بالجين المطلوب من المريض نفسه، فإنها عند الدخول تقدم ما فوق سطحها من إشارات أو واسمات مميزة لها، وذلك لكي يتعرف عليها الجهاز المناعي للمريض بسهولة ويسر، وحينما يتأكد تماما أنها تنتمي إليه وتحمل جواز سفر لهذا الجسد نفسه - ويتمنى من أعماقه ألا يكون جواز سفر مزورا- عندئذ، وعندئذ فقط يأذن لهذه الخلايا الجذعية البالغة بالدخول. أما إن كانت هذه الخلية الجذعية البالغة المحملة بالجين المطلوب إيلاجه إلى الجسد لا تنتمي إلى الجسد، أي أنها غريبة فالويل لها إذا اقتربت، والويل لها إذا دخلت، فسوف تقوم البروتينات الأساسية لتوافق الأنسجة Major Histocompatability proteins (MHC) بلفظ وطرد هذه الخلية البالغة، والويل لها تلك العجوز الشمطاء إذا حاولت الدخول مرة ثانية، فإن الرد سوف يكون قاسيا رادعا.

وحاول جون غيرهارت John Gearhart الباحث بجامعة جون هوبكنز بولاية مريلاند الأمريكية، حاول أن يضع حلولا للمشكلة المناعية بشكل عام. وكانت الفكرة هي إنشاء بنك يحتوي على رصيد كبير من خطوط الخلايا الجذعية الجنينية، والتي يحوي كل خط منها على عدة جينات خاصة بالبروتينات الأساسية المختصة بعملية التعارف بين الأنسجة MHC، لكنها - أي الجينات -

مختلفة في كل خط عن الخطوط الأخرى، وبالتالي فإن كل الناس تقريبا ممثلون في هذا البنك الخلوي. ومن ثم فحين يكون لدينا مريض ما، فقط نبحث في كمبيوتر البنك لنرى الخلايا الجذعية الجنينية المناسبة والتي تتطابق مع جهاز مناعته. ثم نأخذ هذه الخلايا الجذعية الجنينية المناسبة للمريض، ثم نعدلها وراثيا، ثم نحولها إلى خلايا جذعية بالغة ملائمة، ثم نُحَمِّلُها بالجين المطلوب ونعطيها للمريض [١١٣،١١٤]. بيد أن العلماء يطمحون إلى أحسن من هذا وهو إيجاد خلية جذعية جنينية عامة Universal embryonic stem cell لجميع المرضى، تعطي للجميع من دون خوف من نوع المناعة مهما كان.

- ثمة تحد آخر، وفي هذه المرة يأتي من الخلايا الجذعية الجنينية، وهي المفضلة حتى الآن في العلاج بالجينات. فهذه الخلية نظرا إلى تميزها بقدرتها على إعطاء جميع أنواع الخلايا المتخصصة، وقدرتها غير المحدودة على الانقسام والتكاثر جعلها كل ذلك ذات شأن، خصوصا أنها تتحول إلى سرطان يسمي Teratomas عند إدخالها في الفأر البالغ! فما الذي يدرينا أن هذه الخلية الجذعية الجنينية، لن تتحول وتعطي سرطان Teratomas، وهو ورم مملوء بأنواع مختلفة متخصصة من الخلايا والأنسجة، فعندئذ سوف تختل عملية العلاج بالجينات جميعها [٥٧].

ولا أحب أن أنهي فصلي بهذه النقطة السلبية في استخدام الخلية الجذعية الجنينية في العلاج، ذلك لأنها بالفعل هي أحسن الخلايا التي يمكن أن نعتمد عليها في توصيل العلاج الجيني إلى جسد المريض من دون خوف من أي مشاكل جانبية قد تظهر أمامنا فجأة في الطريق.

وعموما فإن مستقبل الخلية الجذعية في العلاج الجيني مستقبل مبشر للغاية، وجميع العيوب التي تحدثنا عنها سوف تحل وتذوب في مختبرات الباحثين الجادين، وسوف تصبح ماضيا يُنعت بكنا وكانت في جلسات العلماء والباحثين في بحور أسرار الخلية الجذعية الساحرة. كما أن الفصول المقبلة سوف ترينا كيف تعالج الخلية الجذعية أمراضا كثيرة في كل أعضاء الجسد.



11

الخلية الجذعية وأمراض القلب

إن الجلطة وأمراض القلب الأخرى، قد تحدث نتيجة ضغوط خارجية تؤدي إلى تشغيل جينات تسبب بطريقة غير مباشرة الجلطات وانخفاض مستوى مناعة الجسد. ومن أشهر هذه الجينات هو جين «سيب ١٧» CYP 17 الذي يقع على الكروموسوم العاشر. هذا الجين يصنع إنزيما يعمل على تحويل الكوليسترول إلى الكورتيزول، والذي بدوره يوحد بين الجسد والعقل في تناغم مدهش، فهو يعدل من تشكيل المخ. وحين زادت كمية الكورتيزول عن معدلها الطبيعي نتيجة للضغوط الخارجية الكثيرة التي يغرق فيها المليونير المتأزم والمتوتر دوما، ارتفع نتيجة لذلك ضغطه واضطرب قلبه. فكما قال العالم البريطاني مات ريدلي «إذا سمعت كلمة كورتيزول فيجب عليك أن ترادفها في عقلك بكلمة ضغط مرتفع»، ولم تقل فقط كفاءة الجهاز المناعي للمليونير القلق ـ كما ذكرنا في

> «إذا سمعت كلمة كورتيزول فيجب عليك أن ترادفها في عقلك بكلمة ضغط مرتفع»
> **مات ريدلي**

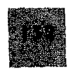


فصل الخلية الجذعية والمناعة - بل إن زيادة الكورتيزول تكون سببا في تنشيط عدد كبير من الجينات الأخرى، حيث يشغل كل منها الآخر أو يوقفه! فالجينات، كما ذكرنا من قبل، يشغل بعضها البعض الآخر. ومما يجب أن نشير إليه أن الجينات ليست هي السبب في التوتر، إذ إن الجينات يلزم أن يُضغط على أزرار تشغيلها، وتكالب الإنسان على الدنيا هو الذي بدوره شغل أزرار جينات أخرى معينة تميل إلى العمل في هذه البيئة المتوترة وفي ذلك الجو المفعم بالقلق والاضطراب.

ونتيجة لارتفاع الكورتيزول في الدم، ينخفض مستوى الكوليسترول المرتبط بالدهن البروتيني عالي الكثافة High Density Lipoprotein (HDL)، مما ينتج عنه ترسيب الدهون في الشرايين وسدها مع مرور الزمن، ويحدث هذا خاصة للشريان التاجي، الذي تنتج عن انسداده جلطة تصيب القلب بموت جزء حي فيه، فيفقد القلب بذلك كفاءته. وياليت الأمر ينتهي عند هذا الحد، بل إنه يتطور سريعا إلى الأسوأ، فتتدهور الحالة العامة لصحة الإنسان المتوتر، الذي ربما يتحسن نسبيا لكنه ربما يفقد حياته بعد بضعة أشهر، إذ إن الجزء الميت من القلب قد أمات القلب كله! وهنا نقول متسائلين لو كانت خلاياه الجذعية أو أي خلايا جذعية أخرى هناك في انتظاره، هل كان سيفارق الحياة هذا الإنسان قلق الأعصاب ومضطرب القلب؟! وبمعنى آخر، الخلايا الجذعية لكل شخص يجب أن تحفظ باسمه في بنك الخلايا بالمستشفى، وحين يتم الفحص الوراثي - لأي شخص - لفحص منظومة جينات القلب والجينات الأخرى التي تعمل عند تعرض القلب لأي مضايقات، حين تتم معرفة هذه الجينات، ويعرف أن خللا بها سوف يضربها يوما ما في المستقبل، فإن الخلية الجذعية يجب أن تكون جاهزة، وتحمل بالنسخ الصحيحة للجينات المتوقع حدوث خلل في عملها في يوم ما، وتزرع في الجسد لتصحيح الخلل المتوقع به.

محاولة للبقاء..

ومن هنا فكر العلماء في إعادة الحياة إلى تلك القطعة الميتة بعد إعادة الدم إليها، ولكن حين يعود الدم إليها لا تستجيب فقد ماتت، وهل على الخلايا الميتة حرج؟ أم عليها حرج؟!



لقد وجد علماء الخلية الجذعية أن الخلايا القلبية الميتة عليها حرج! نعم عليها حرج، إذ يجب عليها أن تتنحى بعيدا وتفسح الطريق لغيرها من الخلايا الجديدة لكي تحل محلها، هذه الخلايا الجديدة سوف نحصل عليها من خليتنا السحرية، الخلية الجذعية. لذلك يحاول العلماء استبدال خلايا القلب الميتة أو التي لا تعمل جيدا بغيرها من الخلايا السليمة الصحيحة، وبالتالي تستعيد عضلة القلب قوتها ومرونتها وتسترد عافيتها، كما كانت من قبل، حتى تضخ الدم في نظام وعدل إلى جميع أجزاء الجسد بما فيها عضلة القلب عينها.

كيفية جعل الخلية الجذعية تجدد ما تلف من خلايا القلب

ناقشنا في الفصل الثامن كيفية توجيه الخلية الجذعية لكي تتمايز وتعطي النوع المطلوب من الخلايا. حيث وجد أن لكل مستنبت ظروفا خاصة معينة، من حيث وجود أنواع معينة من المكونات الكيميائية ومحفزات النمو والانقسام أو التمايز وكذلك البيئة العامة المحيطة بالخلايا، كل ذلك هو الذي يحدد نوعية الخلايا المتخصصة التي سوف تتمايز إليها الخلية الجذعية. إذن كل نوع من الخلايا المتخصصة له عوامل محفزة معينة وله مستنبت ذو بيئة خاصة.

ولكي نفهم المطلوب من الخلية الجذعية في إصلاح القلب المحطم، لابد لنا وقبل كل شيء أن نعرف أنواع الخلايا المراد تحويل الخلية الجذعية إليها.

- خلايا القلب العاصرة Cardiomyocytes (خلايا عضلة القلب التي تضخ الدم).
- خلايا بطانة الأوعية Vascular Endothelial cells (الخلايا التي تبطن جدران الأوعية الدموية).
- الخلايا العضلية الملساء Smooth muscle cells (الخلايا التي تكون جدار الأوعية الدموية).

وظيفة الخلية الأولى (خلايا عضلة القلب) هي ضخ الدم خارج القلب إلى كل أجزاء الجسد المختلفة.



أما وظيفة النوعين الأخيرين (الخلايا المبطنة للأوعية وخلايا العضلة الملساء) فهي إمداد عضلة القلب بالأكسجين والغذاء، وذلك عن طريق تكوين وبناء أوعية وشعيرات جديدة، خصوصا حينما يحدث تحطم وإتلاف في خلايا القلب. ورغم أن الدكتور بيلترامي Beltrami A. p. وفريقه البحثي، وجدوا أن خلايا القلب العاصرة Cardiomyocytes تنقسم إلى خلايا مطابقة جديدة، تعوض بها ما تلف من خلايا القلب بسبب أزمة قلبية نتجت من انسداد أحد الشرايين المغذية لعضلة القلب، لكن هذا غير كاف على الإطلاق، ومن هنا جاء التفكير في تعويض الخلايا التالفة عن طريق استخدام الخلايا الجذعية [١١٥].

كيفية حدوث الأزمة القلبية وإتلاف جزء من عضلة القلب

لدراسة ذلك كان لابد من إحداث أزمة قلبية في فأر المختبر، ثم تتبع أثرها وتوابعها في الكائن الحي. فإذا ربطنا أحد الشرايين الرئيسية المغذية لعضلة القلب كالشريان التاجي مثلا، فقد أوقفنا تدفق الدم ويحدث ما يعرف بالقصور Ischemia في عملية تغذية القلب بالدم، ومعنى ذلك هو قلة أو عدم وصول الغذاء والأكسجين إلى خلايا عضلة القلب، ثم تتطور المشكلة وينتج الاحتشاء Infarction وهو موت منطقة في عضلة القلب. ويسبب الاحتشاء موت ٥٠٪ من المرضى المصابين بأمراض القلب في الإنسان على مستوى العالم.

أنواع الخلايا الجذعية المستخدمة في إصلاح عضلة القلب المصابة

١ـ الخلية الجذعية البالغة:

استطاع الدكتور أورليك D.Orlic، وفريقه البحثي في العام ٢٠٠١ بنجاح استخدام الخلايا الجذعية المنشئة للدم HSCs ـ وهي كما علمنا من قبل خلية جذعية بالغة ـ حصل عليها فريق البحث من نقي العظام لفأر، ثم حقنوها في جدار بطين القلب التالف، فوجدوا أن هذه الخلايا الجذعية المنشئة للدم، قد تمايزت إلى جميع أنواع خلايا القلب. وبذا تتوافر للقلب كل المواد الخام التي منها يبني نفسه ويبني الأوعية الدموية التي تمده بالحياة. وبذلك تكون قد حدثت عملية إحلال وتجديد لعضلة

القلب المصابة، وبها جميع ما تحتاج إليه من أوعية دموية وشعيرات تمدها بالأوكسجين وبالغذاء وأيضا بالكساء. ومما هو مثير وفي الوقت نفسه مبشر بالخير في العلاج بهذه الخلايا الجذعية، أن ٦٨ ٪ من العضلة المصابة من القلب قد حدث لها إحلال بعضلة سليمة، والمدهش حقا أن كل هذا حدث فقط في تسعة أيام من عملية الحقن! [٧٥]. وتفسير ذلك أن الخلايا الجذعية المنشئة للدم بعد عملية حقنها أو زراعتها داخل جدار القلب المعطوب، تتكيف وتتأقلم مع من حولها من خلايا القلب الحية والتي لا تزال بها روح ولم تمت بعد. بمعنى أن الخلية الجذعية المنزرعة تأكل ما تأكله خلايا القلب الطبيعية، وتشرب معها ما تشربه وتستقبل مثلها ما تستقبله من إشارات خاصة، وبما أن هذه الإشارات ذات طبيعة خاصة مخصوصة فقط لخلايا القلب، فإن البرنامج الوراثي DNA المدهش المرن في الخلية الجذعية المنزرعة يستجيب لتلك الإشارات، ويحور ويعدل من برمجته الأولية ليلبي ما في الإشارة من استغاثة، والإشارة تحمل في طياتها أمرا مهما وهو: يا أيتها الخلايا الجذعية هلمي وانقسمي وتمايزي إلى خلايا قلب، فما أحوج القلب إليك اليوم، فهو في خطب جلل وكرب شديد.

وعلى الرغم من أن الخلايا الجذعية هنا خلايا بالغة منشئة للدم، فإنها أعطت كل أنواع الخلايا المكونة للقلب! وهذه الخاصية التي تتميز بها فقط الخلايا الجذعية البالغة تسمى اللدونة أو المرونة Plasticity، وهي - كما ذكرنا من قبل في هذا الكتاب - قدرة الخلايا الجذعية البالغة والقادمة من نسيج معين (وهو هنا نقي العظام) على التحول إلى خلايا أخرى تختلف تماما عن خلايا النسيج الأول (وهي هنا خلايا القلب).

لكن قد يستوقفنا سؤال قد يلوح في الأفق أمام من يقرأ ويتدبر، وهو لماذا لم تعط الخلايا الجذعية المنشئة للدم خلايا دم بيضاء وحمراء وغيرها، وهي المنتج النهائي لها؟!

ولعل السبب يعود إلى أن الخلايا الجذعية المنشئة للدم، لم تستقبل إشارات خاصة (عوامل محفزة للنمو والانقسام خاصة بكرات الدم البيضاء والحمراء + بيئة خلوية ذات طبيعة خاصة ومحددة) تجعلها تتمايز إلى خلايا دم، ولكنها استقبلت إشارات استغاثات قلبية بالإضافة إلى وجودها

في بيئة القلب، جعلتها تتحول فقط إلى جميع خلايا القلب. إن كل شيء مبرمج مسبقا في البرنامج الوراثي للخلايا الجذعية، بل وحتى غير الجذعية، بيد أنها تنتظر من يداعب هواها وينقر ببروتينه بروتينها الموجود كالطلاسم فوق جيناتها. بل إن الخلية الجذعية، خلية تؤثر غيرها على نفسها، وتفضل أن يعيش غيرها على أن تعيش هي. والمعنى واضح وهو لو أن الخلايا الجذعية المنشئة للدم أوقعها القدر في بيئة دموية - في قلب الدورة الدموية مثلا أو في نقي العظام - لتحولت إلى خلايا دم بيضاء وحمراء ...

لكن دكتور جاكسون K. A. Jackson وفريقه البحثي أراد أن ينقض ما ذكرناه آنفا رأسا على عقب، وقال إنه ليس من الضروري أن يكون تحول الخلية الجذعية المنشئة للدم إلى خلايا قلب، ليس ضروريا نتيجة لزراعتها في بيئة القلب نفسه، وذكر أنه نقل خلايا جذعية مكونة للدم إلى نقي عظام فئران - سبق أن عُرضت لأشعة قاتلة - كانت قد أُحدثت لها أزمة قلبية Heart attack، ولم يزرع جاكسون الخلايا الجذعية في القلب المصاب مباشرة كما فعل أورليك، واكتفى بزرعها في نقي العظام. وبعد ٢ - ٤ أسابيع وجد أن نسبة الفئران التي مازالت على قيد الحياة ٢٦٪. وبدراسة هذه النتيجة وجد أن المناطق المصابة من القلب Infarcted area بها خلايا قلب متخصصة مثل الخلايا العاصرة وخلايا بطانة الأوعية Vascular Endothelial cells وكان مصدرها جميعا الخلية الجذعية المنشئة للدم - التي زرعت في نقي عظام الفأر المصاب - والتي جاءت من نقي عظام فأر آخر [١١٦]. وهنا يتبادر إلى الذهن هذا السؤال، كيف عوض القلب ما فقد من خلايا عن طريق تلك الخلية الجذعية المنشئة للدم والتي زرعت بعيدا بعيدا عن القلب - هناك في نقي العظام؟! أليس هذا يناقض فكرة الإشارات التي تستقبلها الخلية الجذعية وهي في بيئة معينة ووسط خلوي معين؟! فلماذا لم تتمايز هذه الخلايا الجذعية المنشئة للدم إلى خلايا الدم مثلا ؟! يقول رسولنا الكريم «كمثل الجسد إذا اشتكى منه عضو تداعى له سائر الأعضاء بالسهر والحمى».

ويقول دكتور أورليك وكذلك الدكتور جاكسون في تفسير هذا، أنه عندما أصيب القلب بالأزمة القلبية، وماتت وتلفت فيه خلايا وضعفت وأرهقت فيه خلايا أخرى، عندئذ نتج عن هذا التلف والخراب الذي حل



بالخلايا، مواد قد تكون كيميائية أو غيرها تعد بمنزلة إشارات أو صرخات استغاثة، تنطلق ليس فقط في محيط منطقة الإصابة - وهي القلب في هذه الحالة - ولكنها تنطلق عن طريق الدم إلى جميع أنحاء مملكة الجسد الواسعة والمترامية الأطراف. وما دام نقي العظام من مملكة الجسد والذي أدخلنا فيه الخلايا الجذعية المنشئة للدم، فإنه من الطبيعي أن تصل إشارات الاستغاثة الصادرة عن القلب المنكوب إليه كغيره من أعضاء الجسد، وحينما تصطدم هذه الإشارات بالخلايا الجذعية فإنها تستجيب. أو بمعنى أخر أن الجينات الخاصة بتمايز الخلية الجذعية إلى خلايا قلبية، تستجيب لتلك الإشارات ولتلك الاستغاثات المنقولة إليها عبر تيار الدم، فتعمل هذه الجينات هي فقط وتعطي الأمر للخلية الجذعية الدموية، بأن هلمي مسرعة... أغيثي المستغيث وأجيبي من يسأل العون والنجدة، وهاجري واذهبي حتى تصلي إلى القلب، ثم قفي على حدود الجزء المصاب ثم تحولي إلى جميع خلايا القلب Smooth Muscle، vascular endothelial cells، Cardiomyocytes ثم حلّي محل الخلايا الميتة والتالفة من القلب وعوضيه عما تلف فيه وما فقد منه ...

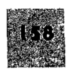
أما لماذا لم تتمايز الخلايا الجذعية المنشئة للدم وهي داخل نقي العظام إلى خلايا مكونة للدم فالإجابة بسيطة - كما اشرنا من قبل - وهي أنها لم تستقبل أي أشارات أو استغاثات تقول إن الدم في حاجة إلى خلايا. وبشكل عام من يدريك ؟ لعل الخلية الجذعية الكريمة تعطي كل من يسألها.

بيد أنه قد يتبادر سؤال : إذا كانت الخلية الجذعية المنشئة للدم (التي زرعت في الفأر) تستطيع أن تهاجر من موطنها في العظام حتى حدود المنطقة التالفة في عضلة القلب ثم تتمايز إلى خلايا القلب! فلماذا لا تفعل ذلك الخلايا الجذعية المنشئة للدم الموجودة في نقي العظام بشكل طبيعي، وتذهب حيث المكان المصاب سواء في القلب أو في الكبد أو في أي مكان في سائر الجسد؟! وبذلك لا نحتاج إلى عملية نقل خلايا جذعية جديدة إلى الفأر المصاب. والإجابة هي أن عدد الخلايا الجذعية المنشئة للدم قليل، فعلى سبيل المثال توجد خلية واحدة في كل ١٠ - ١٥ ألف خلية من خلايا نقي العظام، أي أنها نادرة الوجود. والواقع أن هذا ينطبق على جميع أنواع الخلايا الجذعية البالغة الموجودة في الجسد، والتي وظيفتها

الأساسية هي الدفع المنظم بخلايا متخصصة جديدة للإحلال محل خلايا النسيج التي أتلفها الدهر، ومد النسيج بما يحتاج إليه من خلايا، طبقا للاتفاق المبرم في البرنامج الوراثي لكل منهما، أي للخلية الجذعية ولخلية النسيج العادية. فالبرنامج الوراثي لخلايا القلب مثلا، يقول إن موت خلية يقابله ـ وفق المرحلة العمرية للفرد ـ ولادة خلية بديلة من النوع نفسه، بواسطة الخلية الجذعية للنسيج، والتي برنامجها أقر هذا منذ ملايين السنين. وهذا هو الطبيعي، أما أن تحدث حرب على خلايا النسيج، كنسيج القلب مثلا، ويموت منها ملايين الخلايا في الوقت نفسه تقريبا، فهذا لم يبرم في برنامج الخلية الجذعية ولا الخلية العادية في أثناء الاتفاق القديم. لا يوجد برنامج وراثي في الخلية الجذعية يقول إنها ملزمة بتعويض ملايين الخلايا التالفة في القلب في نفس لحظة موتها، أو حتى بعد ذلك! ولا يوجد برنامج وراثي للخلايا العادية يقول إن الخلية الجذعية مسؤولة عن تعويض ملايين الخلايا منها في حالة التلف والإصابات الشديدة. هذا سيكون عكس التطور وعكس البرنامج الوراثي العام للجسد، وكما نفهم فإن البرنامج الوراثي العام للجسد لا يناقض بعضه بعضا. لذلك يجب إمداد النسيج بها من الخارج بعد أن تستنبت في المختبر، حتى تكون لدينا وفرة كبيرة منها. وإذا علمنا أن علاج قلب إنسان واحد يحتاج إلى ملايين الخلايا الجذعية لأدركنا السبب.

ويبقى أن نقول أن ما جُرب وطُبق على الفأر سوف يُطبَّق على الإنسان، وذلك حين حصل بتنجر Pittenger، M. F. ١٩٩٩ وفريقه البحثي على الخلايا البشرية الجذعية المكونة للدم، ثم تحت ظروف خاصة في المختبر جعلوها تتمايز وتعطي العديد من أنواع الخلايا المتخصصة ومنها خلايا القلب، ثم حقنوها في فأر مصاب بأزمة قلبية، فوجدوا أن هذه الخلايا تعوض الخلايا التالفة، كما وجدوا أنها تمنع موت خلايا القلب المتضخمة التي كانت هي الأخرى في طريقها المحتوم إلى النهاية، كما أنها تقلل من تكوين خيوط الكولاجين التي تسبب صلابة في عضلة القلب [١١٧].

بيد أن نقل الأبحاث من طور التجريب إلى طور التطبيق على الإنسان أمر ليس يسيرا! فإذا كان العالم أو الباحث في معمله يحلم حلما جميلا بأن هذه الخلايا الجذعية البالغة المكونة للدم، يمكن أن تعالج القلب



الجريح لفأر، فإن الأمر يشبه اليقظة من هذا الحلم الجميل حين يدرك الباحث أن القلب الجريح يحتاج علاجه إلى عدد من الخلايا الجذعية المنشئة للدم تصل إلى الملايين، وأن الخلايا الجذعية البالغة في المختبر صعبة الانقسام لتصل إلى هذا العدد الكبير! ولنفرض أنهم نجحوا في توفير العدد الكافي من الخلايا، ترى كم من الوقت سوف تستمر هذه الخلايا الجديدة عاملة بنجاح في مكان الخلايا التالفة؟ كما أن الوقت المنقضي منذ إصابة خلايا القلب إلى زراعة الخلايا الجذعية، سوف يؤثر سلبا في عملية إعادة بناء الجزء التالف من خلايا القلب، الأمر الذي يشكل خطورة حقيقية على عودة القلب إلى كفاءته الأولى وبالتالي على صحة وحياة المريض.

إن المشكلة الحقيقية في الواقع لا تكمن في ما سبق طرحه من افتراضات وأسئلة! ولكنها تكمن في أن الخلايا الجذعية البالغة المكونة للدم التي استخدمت كان مصدرها الفئران، وفي تلك التجارب كانت عشائر Populations هذه الفئران غير متجانسة وراثيا Not homogenous أي أن طاقمها الوراثي غير متشابه بعضه مع بعض، أي أن تلك الخلايا التي حقنت للعلاج في الفئران كانت غير معروفة الهوية، وبالتالي فقد تُدخِل خلايا جذعية مكونة للدم مجهولة الهوية الوراثية، مما قد يؤدي إلى عدم قبول الجهاز المناعي لها ولفظها من الجسد. لذلك فمشكلة المناعة ومقاومة الجسد للخلية الجذعية البالغة المستخدمة في علاج الأزمات القلبية تعتبر عاملا معرقلا للعلاج بالخلية الجذعية البالغة، بيد أنها مشكلة يمكن تجنبها إذا ما استخدمت خلايا جذعية بالغة تكون متشابهة وراثيا أو معروفة المصدر والهوية.

إلا أنه دائما هناك حلول وبدائل أخرى، فها هي خلية اللحمية الجذعية Adult Mesenchymal Stem Cells (MSCs) والموجودة أيضا في نقي العظام البالغ، تبشر بحل لمشكلة المناعة. فهي في المستنبت لديها قدرة كبيرة على التمايز إلى العديد من الخلايا المتخصصة كما أنها تستطيع ان تظل لأجيال عديدة غير متمايزة محتفظة بشكلها العام كما هو [١١٨]. وبإضافة مادة تسمى 5 – azacytidine تعمل على التخلص من جزيء الميثيل القابع فوق جينات خلايا الميزنكيما الجذعية- والذي يمنعها من

العمل - ومن ثم بدأت الجينات تعمل بعدما رفع الدمغ الوراثي عنها، وأعطت العديد من الأشكال الجديدة من الخلايا، منها بالطبع خلايا عضلة القلب (١١٩و١٢٠). وتتميز خلايا الميزنكيما الجذعية بصفة التمايز في الموقع الخاص، بمعنى أنها حين حقنوها في القلب أعطت خلايا عضلة القلب، وحين حقنوها في البنكرياس أعطت خلايا بنكرياس. كما أنها استطاعت الهروب من الجهاز المناعي للمريض، خاصة حين جاءت إليه الخلايا من نقي عظام شخص آخر. الأمر الذي يعتبر مبشرا جدا في العلاج ما دام سبب الخوف من مشكلة اللفظ المناعي قد ولى، ومن ثم إعدادها بكميات كبيرة وتخزينها في المستشفى ثم حقنها على الفور لأي شخص لديه استعداد وراثي للإصابة بأزمات قلبية أو أصيب بالفعل بأزمة قلبية أو باحتشاء عضلة القلب (٨٣ و١٢١).

٢ - الخلايا الجذعية الجنينية Human Embryonic stem cell

وهي النوع الثاني من أنواع الخلايا الجذعية المستخدمة في إصلاح عضلة القلب المصابة. فلم يتخلَّ الباحثون عن تحقيق حلمهم بأن يستخدموا الخلية الجذعية بكميات كبيرة لعلاج مرضى القلب، لم يتركوه يضيع من جراء عناد الخلية الجذعية البالغة لهم في المختبر. فجاءوا إلى الخلية الجذعية الجنينية البشرية والتي هي سحر الخلايا جمعاء ودرة تاجها وأكرمها على الإطلاق، جاءوا إليها يلتمسون الحل لديها. وكل ذلك لم يتأتَ لهم إلا لما لمسوه فيها من مميزات مهمة وعلى رأسها خاصية وفرة القدرات Pluripotency، ففي وسع هذه الخلية الجذعية الجنينية أن تتمايز حتى أنها تستطيع أن تعطي جميع أنواع الخلايا المتخصصة والتي مصدرها الطبقات الجرثومية الجنينية الثلاث، وهو ما جعل العلماء يعتبرونها مصدرا مهما لعلاج التلف الذي يحل بعضلة القلب نتيجة أزمة قلبية أو غيره.

فقد تمكن الدكتور أتسكوفيتز إيلدور Itskovits - Eldor وفريقه البحثي من تحويل خلايا الإنسان الجذعية الجنينية إلى الأجسام شبيهة الأجنة Embryoid Bodies (Ebs)، وهي تجمعات من الخلايا التي مصدرها الطبقات الجرثومية الثلاثة، وذلك في المختبر (٥٨). ومن بين هذه الخلايا المكونة للأجسام شبيهة الأجنة وجدوا - عن طريق استخدام واسمات



خاصة - خلايا تمتلك المواصفات نفسها المميزة لخلايا القلب العاصرة Cardiomyocytes، بيد أن الباحث إسحاق كيهات L.Kehat وفريقه في العام ٢٠٠١ بمعهد تكنيون - إسرائيل للتكنولوجيا كانوا أدق في تحديد ماهية خلايا القلب العاصرة التي حصل عليها من الأجسام شبيهة الأجنة، حيث أوضح أن خلايا القلب العاصرة هي خلايا مازالت في مرحلة التنامي الجنيني الأولي، أي أنها خلايا في بداية حياتها التطورية [١٢٢]. وهو ما أثبتوه بتحديد نوعية من الجينات المسؤولة عن بناء عوامل النسخ بها Transcriptional factorsوالتي لا توجد في الخلية إلا في المراحل المبكرة من تناميها. وبذلك أدرك كيهات وفريقه أين هم، بالضبط، وأين هذه الخلية تقع بالضبط في عمر الخلية المتنامي والمتطور، مما أضفى على الخلايا الجذعية الجنينية البشرية أهمية قصوى أخرى في هذا المجال وجعلها مبشرة.

أما ما جعل الخلية الجذعية الجنينية مناسبة جدا لعلاج الأزمات القلبية - نتيجة لتلف خلايا العضلة القلبية - فهو كونها قادرة دون جميع الخلايا وخاصة الجذعية البالغة، قادرة على الانقسام داخل المستنبت أي في المختبر لفترة طويلة جدا، مما يمكن الباحثين من الحصول عليها بكميات كبيرة جدا، وهو المطلوب في علاج الأزمات القلبية، خصوصا إذا علمنا أن علاج مريض واحد بها يحتاج إلى ملايين من خلايا القلب المتخصصة، كما ذكرنا من قبل، وأن الوقت الذي يمر ما بين بداية الإصابة بالأزمة القلبية وزراعة الخلايا الجذعية، هو وقت ليس في مصلحة المريض على الإطلاق، لذلك فإن سرعة حقنه بهذه الخلايا الوفيرة الكثيرة سوف تعجل بشفائه بإذن الله.

ثمة باحثون ينصحون هؤلاء الأشخاص الذين يشعرون أو يعلمون بأن لديهم القابلية للإصابة بالأزمات القلبية، مثل المدخنين أو الثخناء أو الذين لديهم تاريخ وراثي مرضي في العائلة، أو الذين يعانون ضغوطا نفسية مستمرة، ينصحهم الباحثون باستزراع خلاياهم الجذعية مقدما في المختبر، وجعلها تنقسم وتصبح متوافرة بكميات كبيرة حتى إذا جاءت الأزمة القلبية (أو أي مشاكل أخرى في الجسد) كانت - خلاياه الجذعية - جاهزة للحقن.

وبالطبع فإن الأنواع الأخرى من الخلية الجذعية، تصلح لعلاج أمراض معينة في القلب، وكل ما نحتاجه هو جعلها تتمايز إلى النوع الذي نريده من الخلايا..

لذلك كله فإن الخلية الجذعية تمتلك مستقبلا مبشرا وواعدا لعلاج المرضى الذين تتعرض قلوبهم لأزمات صحية مفاجئة من دون سابق إنذار.





12

الخلية الجذعية وعلاج أمراض الدم

يدرك العلماء والباحثون أن هناك وفرة من الخلايا التي تبني خلايا الدم، هذه الخلايا - التي يرى فيها الباحثون الخير كله - هي الخلايا الجذعية المنشئة للدم Hematopoitic (HSCs) Stem Cells وأن قلق عوام الناس حين يسيل منهم بعض من دمائهم، أو حين يتبرعون به لمحتاج إليه، يعتبر قلقا ليس في محله، ذلك لوجود مصنع للدم قابع في نقي العظم يعمل في صمت من دون كلل أو ملل.

لا تنزعج ما دامت هذه الخلايا موجودة في جسدك، تعمل وتعطي مليارات من خلايا الدم كل يوم! هي في جسدك منذ أمد بعيد، فهل شعرت بها؟ هل آلمك انقسامها وتمايزها إلى خلايا متنوعة ومتخصصة؟ إذن فلماذا القلق؟ فأنت لا تصنع شيئا بل نحن الصانعون كما يقول المولى جل في علاه، فلا تلعق دمك حينما يسيل منك، ولا تندم على إعطاء بعض منه إلى من يحتاج إليه.

«يريدون خلايا تبني المريض مدى الحياة»

المؤلف



الخلية الجذعية المنشئة للدم (*)

لا نستطيع أن نتحدث عن أمراض الدم - خصوصا الوراثية منها - من دون أن نتحدث عن الخلية الجذعية المنشئة للدم Hematopoietic Stem cells، تلك الخلية التي يعرفها الباحثون - في هذا المجال - منذ أكثر من خمسين عاما! حيث استُخدمت علاجا لأمراض كثيرة وخطيرة، مثل السرطان وبعض أمراض الجهاز المناعي، ولأمراض الدم بشكل خاص. وبالطبع كانوا يستخدمونها كما هي خلية ذات صفات خاصة - لا يدرون ماهية تلك الخواص - تعطي خلايا الدم وفقط، بمعنى أنهم لا يدرون أنها خلية جذعية ولود ودود. وكم من أشياء على مر تاريخ العلم استُخدمت من دون معرفة ماهيتها، ومن دون معرفة الكيفية التي تعمل بها. بيد أن الباحثين لم يدركوا إلا حديثا أن هذه الخلية لديها قدرة كامنة في برنامجها الوراثي - تريد فقط من يوقظها من نومتها الأبدية المقدرة - على إعطاء أنواع من الخلايا المتخصصة، لم يكن يظن أي منهم أنها تعطيها، فكيف للخلية الدموية الأم والمنشئة لخلايا الدم المختلفة، كيف لها أن تعطي خلايا عضلية مثلا، أو تعطي خلايا عصبية أو عظمية أو كبدية وهكذا...؟!

آه لو علم الباحثون الأولون هذه الميزة في الخلايا الجذعية المنشئة للدم من قبل، لعولجت آنذاك أمراض عصية وشفيت علل عتية، وطالت أعمار وقلت أسفار وكثرت آمال وقلت آلام، لكن كل شيء يأتي في الوقت المقدر. فمن كان يدري أنه بإمكان خلايا جديدة أن تتمايز وتحل محل خلايا تالفة، قد تكون مختلفة تماما عنها في النشأة الجنينية، ومن كان يتخيل أن يحدث هذا حتى لو في الأحلام، وهذا كما ذكرنا مذ قليل حدث في تحويل الخلايا الجذعية المنشئة للدم إلى خلايا عصبية متخصصة مثلا، أو خلايا جذعية كبدية يمكن تحويلها إلى خلايا دموية، أو تحويل خلايا الشعرة الجذعية إلى خلايا عصبية!

وعلى الرغم مما تتميز به الخلايا الجذعية المنشئة للدم من مميزات جعلتها تكتسب أهمية خاصة، لكن هناك ما يحد من هذه الأهمية ويقف حائلا دون استخدامها على النطاق الأوسع والأشمل، وكأني لا أري كمالا في أي شيء. وإذا عدنا إلى التعريف العام للخلية الجذعية البالغة - في الأبواب الأولى من هذا الكتاب - التي تندرج تحتها الخلية الجذعية المنشئة للدم، لأدركنا هذه النواقص، التي أذهبت جزءا كبيرا من حلاوة هذه الخلايا، وفضت عنها بعضا من رونقها، وسرقت منها قليلا من بريقها الأخاذ، فهي مثلا:

(*) Hematopoitic Stem Cells (HSCs).



١- في المختبر In vitro غير قادرة على الانقسام المستمر، كما أنها لا تتمايز إلى أنواع أخرى من الخلايا المتخصصة - وهذا كما ذكرنا - في المختبر، كما أن هناك الآن أبحاثا تُجرى لتثبت عكس ذلك.
٢- صعوبة التمييز بين الخلية الجذعية المنشئة للدم والخلايا الأخرى في الدم أو نقي العظام، وبالتالي صعوبة عزلها. بيد أنه توجد محاولات جادة لتمييز الخلايا الجذعية المنشئة للدم، ليس فقط عن غيرها من الخلايا، بل تميزها عن نفسها، وهي في مختلف مراحل التنامي الجنيني وغير الجنيني، وذلك بواسطة الواسمات التي تعلو السطوح في جميع الخلايا.
٣- صعوبة استخدام الخلية الجذعية المنشئة للدم في علاج أو في الإحلال مكان الخلايا التالفة في أمراض معينة مثل مرض باركينسون، والداء السكري وإصابات الحبل الشوكي.

ثمة شيء مهم جدا لابد أن نكرره ونلفت النظر إليه، وهو أن الخلايا الجذعية المنشئة للدم تنقسم وتتمايز إلى خلايا متخصصة في جسد الكائن الحي In vivo وليس خارجه In vitro.

قصة اكتشاف الخلية الجذعية المنشئة للدم

كانت أول معرفة الباحثين بالخلية الجذعية المنشئة للدم العام ١٩٤٥، حينما درسوا نقي عظام مجموعة من العمال الذين تعرضوا لجرعات مميتة من الإشعاع. وفي العام ١٩٦٠ درس دكتور تيل J. E ،Till والدكتور ماكليوف E. A.،McCullough النقي العظمي لفئران تعرضت لمواد مشعة وحللاه، ثم نقلا إليها نقي عظام فئران سليمة. وكانت النتيجة مدهشة حين أنقذا حياة الفئران المصابة، وهو الشيء الذي جعلهما يضعان أيديهما بالضبط على الخلية أو الخلايا التي استطاعت أن تتوالد وتعيد تكوين خلايا الدم بجميع أنواعها [١٢٣]!

ومما خرج به العالمان كيل وماكليوف أن هناك خلية - وهي الخلية الجذعية المنشئة للدم - تستطيع أن تجدد نفسها، وكذا تستطيع أن تعطي جميع أنواع خلايا الدم المختلفة.

ولابد من أن نوضح مرة أخرى أن هذه الخاصة، التي تتميز بها الخلايا الجذعية البالغة المنشئة للدم، تحدث فقط حينما تكون الخلايا في الجسد In vivo، وليست خارجه، أي في المختبر In vitro، وذلك حتى هذه اللحظة!

ماهية الخلية الجذعية المنشئة للدم

عرف العلماء الخلية الجذعية المنشئة للدم بأن:

١ـ لها القدرة على تجديد نفسها.

٢ـ لها القدرة على التمايز لتعطي جميع أنواع خلايا الدم.

٣ـ لها القدرة على الخروج من نقي العظام، موطن مولدها Homing إلى الدورة الدموية والعكس.

٤ ـ في برنامجها الوراثي توجد خاصية الموت المبرمج Apoptosis.

٥ ـ لها القدرة على التحول إلى نوع آخر من الأنسجة يختلف تماما عن نوع النسيج الذي أتت منه، عن طريق خاصية ذهبية مدهشة تسمى خاصية اللدونة أو المرونة Plasticity or Transdifferentiation.

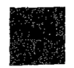
والوظيفة الأساسية للخلايا الجذعية المنشئة للدم، هي أنها تتمايز إلى خلايا الدم البيضاء والحمراء. وقد حدد دكتور ماكاي M. C. Mackey عدد الانقسامات التي تنقسم إليها الخلايا الجذعية المنشئة للدم، اللازمة لإنتاج خلايا الدم بأنواعها، إلى ما بين ١٧ و١٩ انقساما، معطية بذلك خلايا دم متخصصة ما بين ١٧٠ و٧٢٠ ألف خلية على مدار عمرها كله [١٢٤].

وفي المختبر لكي تتمايز هذه الخلايا إلى جميع أنواع خلايا الدم، لابد من وجود محفزات متخصصة للنمو وللتمايز، كتلك الموجودة بشكل طبيعي في الكائن الحي، التي تعمل جميعها في تناغم وتوافق بديع حتى تحافظ على وجود هذه الخلايا باستمرار، وبعدد كاف للقيام بالوظائف المنوطة بها، كحمل الأكسجين ونقله وكذا المناعة... إلخ.

لكن هناك مشكلات تعرقل عملية تعريف الخلية الجذعية المنشئة للدم، وبالتالي تعرقل عملية الحصول عليها منها:

١ـ الخلية الجذعية المنشئة للدم تتشابه إلى حد كبير مع خلايا الدم الأخرى أو خلايا نقي العظام، خصوصا خلايا كرات الدم البيضاء التي تتصرف في المستنبت بطريقة متشابهة معها.

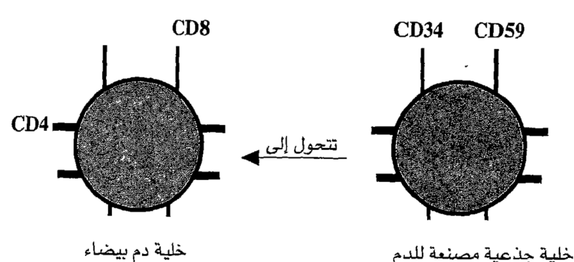
٢ـ أيضا يوجد العديد من الخلايا الجذعية البالغة المختلفة، فتُرى أي نوع منها سوف يصبح تلك المنشئة للدم؟



٣ـ كما أن الخلية الجذعية المنشئة للدم، التي لديها القدرة الانقسامية طويلة العمر، تكون قليلة العدد جدا بل نادرة الوجود! إذ توجد منها خلية واحدة في كل ١٠ ـ ١٥ ألف خلية في نقي العظام، وواحدة في كل ١٠٠ ألف خلية في الدورة الدموية Peripheral blood!

فكيف إذن للباحثين أن يعزلوا هذه الخلية الجذعية المنشئة للدم من بين هذه الجبال من الخلايا شديدة الاختلاف؟!

ولحل المشكلتين الأولى والثانية، فإن الاختلاف الوحيد الذي يستطيع العلماء استخدامه لتمييزهما إحداهما عن الأخرى، وعن غيرهما من خلايا الدم، هو نوعية المستقبلات البروتينية Receptors فوق سطح كل خلية منها، والتي استفاد منها الباحثون كعلامات أو كواسمات Markers تعرف بها الخلية ويعرف بها أيضا طور التنامي. وبالفعل هذا ما عمل عليه العلماء أمثال أرفينغ وايزمان Irving Weissman وزملائه، حين اعتمدوا على هذه الواسمات في التمييز بين الخلية الجذعية، طويلة العمر، القادرة على تجديد نفسها، وبين تلك الأولية قصيرة العمر (الترانزيت)، وبين الخلية الجذعية المنشئة للدم غير المتمايزة، وبين خلايا نقي العظام العديدة، وخلايا الدم، خصوصا خلايا الدم البيضاء، وكذا جميع الخلايا الأخرى [١٢٥]. وأيضا للتمييز بين أي خلية جذعية بالغة ـ غير المتمايزة بالتأكيد ـ وبينها هي ذاتها، حين تتمايز وتتحول إلى خلية متخصصة، إذ إن تمايزها وتخصصها يفقدانها واسماتها الأولى لتعطي واسمات أخرى جديدة تميزها في طورها المختلف وشكلها الجديد، وعندئذ نطلق عليها أسماء أخرى.



الشكل (١٣) يوضح اختلاف الواسمات فوق كل نوع من الخلايا

فكما نرى في الشكل ١٣، أن الخلية الجذعية المنشئة للدم، حين تكون غير متمايزة، تحمل واسمات، منها على سبيل المثال CD34 و CD59، بينما بعد التمايز إلى خلايا الدم البيضاء مثلا تحمل واسمات مختلفة تماما وهيCD8 و CD4، وقد تظل محتفظة ببعض من واسمات المرحلة السابقة. وبواسطة اتحاد هذه الواسمات مع أجسام مضادة مناسبة، معلمة بمادة لاصفة أو وامضة، أمكن عن طريق عملية فرز الخلايا بالوامض المنشط Fluorescence - activated cell sorting، الحصول على الخلية الجذعية المنشئة للدم من بين خلايا نقي العظام، وبالطريقة نفسها يمكن الحصول على الأنواع الأخرى من الخلايا.

وأكد وايزمان وفريقه أنهم حينما حقنوا قليلا من الخلايا الجذعية المنشئة للدم - خمس خلايا معلمة ومعدلة وراثيا - مع كميات كبيرة من الخلايا الجذعية في فأر قد عُرِّض مسبقا لجرعة مميتة من الإشعاع، فإن هذه الخلايا المعلَّمة أعطت جميع أنواع خلايا الدم طوال حياة هذا الفأر، الذي عُولج وتعافى تماما، مما يؤكد أن الذي حقنوه هو خلايا جذعية مُصنِّعة للدم. وذكر أن خلية مُعلَّمة جذعية منشئة للدم واحدة كافية لإعطاء جميع أنواع خلايا الدم لمدة تصل إلى ٤٩ يوما، وأن ثلاثين خلية نقية كانت كفيلة بإنقاذ حياة الفأر المصاب، وكانت قادرة على صنع خلايا الدم والنخاع بنجاح[١٢٦].

بيد أن بعض الباحثين يقولون إنها ليست الطريقة المثلى في تعريف الخلايا وتمييزها. فمثلا شككت الدكتورة كوني إيفانز Connie Eaves، بجامعة كولومبيا البريطانية بكندا، في موضوع الواسمات هذا، الخاص بالخلايا الجذعية وأنواعها، وأن هذه الواسمات ليست لها علاقة بكل نوع من أنواع الخلايا الجذعية على حدة، فهي متقلبة وغير ثابتة الوجود، وأن هناك واسمات متشابهة توجد على أكثر من نوع من الخلايا، بدليل أن س د٣٤ CD34 وهو الواسم الموجود فوق الخلايا الجذعية المنشئة للدم - يوجد فوق خلايا الدم البيضاء، وكذا الخلايا الأولية موجود فيها الواسم نفسه أيضا، وإن كان بدرجات تعبيرية مختلفة. وعموما فإن قول كوني لا يقلل أبدا من أهمية الواسمات كعلامات مميزة للغاية لأنواع الخلايا العديدة، والموضوع كله يتدخل فيه التعبير الجيني بما له وعليه من اختلافات شديدة تعتمد على عوامل كثيرة جدا، قد يظل العلم والبحث سنوات كثيرة للغاية كي يعرف ماهيتها وتأثيرها الحقيقي على عمل الجين.



أنواع الخلايا الجذعية المنشئة للدم

قسم الباحثون الخلايا الجذعية المنشئة للدم، طبقا لمقدرتها على البقاء فترة طويلة محتفظة بقدرتها على تجديد نفسها وإعطاء خلايا الدم، إلى نوعين:

أ ـ خلايا جذعية منشئة للدم طويلة الأمد Long Term stem cells:

وهي خلايا نقي العظام عادية والتي بطرق معينة تستطيع استعادة قدراتها القديمة لتصبح خلية جذعية منشئة للدم لأمد طويل، فهي تستمر قادرة على تجديد نفسها وعلى العطاء لشهور عديدة. وهي تختلف عن الخلية الجذعية المنشئة للدم الحقيقية، في أن الثانية تستطيع المحافظة على مقدرتها على تجديد نفسها على مدى حياة الكائن الحي الذي يحملها وليس فقط لشهور عديدة. وتدعيما لهذا الكلام حقنت الدكتورة دايان كراوز Diane Krause بجامعة ييل Yale الأمريكية وفريقها المساعد العام ٢٠٠١، خلايا جذعية ـ أخذت من نقي العظام لفأر ذكر ـ وعُلِّمت بمادة كيميائية غير سامة لكي يتتبعوها مستقبلا، وحقنوها في أنثى فأر قد دمرت بها خلايا نقي العظام المنشئة للدم بمادة مشعة (١٢٧). لاحظ الباحثون في غضون خمسين ساعة فقط أن هناك خلايا ذكرية مُعلَّمة من التي حقنوها قد هاجرت وتجمعت تبحث عن مأوي لها في نقي عظام أنثى الفار، لكنها ظلت هكذا من دون أن تنقسم. ولما أخذوها من نخاع تلك الأنثى، وزرعوها في إناث أخرى ـ تعرض نقي العظام بها لإشعاعات مميتة، وبذلك نضمن موت الخلايا بنقي العظام ـ وجدوا تكون خلايا جذعية، تستطيع أن تنقسم وتجدد من نفسها، وأن تعيد تكوين خلايا الدم المختلفة، مما يثبت أن الخلايا المحقونة بها خلايا جذعية منشئة للدم ذات عمر طويل. كما أن عدد الخلايا الجذعية طويلة العمر، المتكونة بهذه الطريقة الجديدة، أكثر من تلك التي تكونت من قبل ـ في الأنثى الأولى ـ في نقي العظام بمقدار ألف مرة!! وهو الحل للمشكلة الثالثة. إذن نستطيع أن نقول إن الخلية الجذعية المأخوذة من النقي العظمي لفأر- التي إذا حقنت في فأر آخر وأعطت نفسها كما أعطت جميع خلايا الدم، ثم أخذت من الفأر الثاني، وحقنت في فأر ثالث واستطاعت أن تعطي نفسها وأن تعطي جميع خلايا الدم ـ عندئذ نستطيع أن نقول إنها بالفعل خلية جذعية منشئة للدم ذات عمر طويل. وترجع أهمية الحصول على الخلايا الجذعية المنشئة للدم طويلة العمر، إلى أنها تكون الأحسن في استخدامها في العلاج، خصوصا في علاج تلك الأمراض المزمنة التي تتطلب وجود مصدر أو مدد خلوي مستمر.

ب ـ خلايا دم أولية قصيرة الأمد Short - term Progenitor or precursor cells:

وهي تلك الخلايا من نقي العظام التي أعطت في الحال ـ في خلال ٥٠ ساعة وليس في خلال شهور ـ جميع خلايا الدم، لكنها لا تستطيع أن تجدد من نفسها تحت الظروف العادية. فهذا يعني أنها خلايا ذات فترة زمنية قصيرة، أو ذات عمر قصير، وتسمى خلايا أولية أو جنسية قصيرة المدى، وهي غير ناضجة تقريبا، وناقصة التمايز، وفي طاقمها الوراثي الاستعداد لأن تكون خلية متمايزة لنوع خلايا النسيج التي هي فيه، كما لديها القدرة على الانقسام. بيد أن الدكتور هاريسون Harrison، D.E. وفريقه البحثي العام ٢٠٠١ في معامل كولد سبرينغ هاربر في نيويورك، أوضحوا أنه من الممكن جعل خلايا الدم قصيرة المدى ـ وذلك في الفأر ـ تستعيد مقدرتها على أن تصبح خلايا جذعية منشئة للدم لمدة ٣ إلى ٤ أشهر[٥٥].

وبشكل عام، لابد من أن نوضح أن العلماء لم يستطيعوا التمييز بين خلايا «أ» و خلايا «ب» حتى الآن في مختبراتهم. لكنهم يعتمدون على الخلايا الجذعية المنشئة للدم ذات المدى والعمر الطويل، التي تمكنهم من استخدامها في العلاج، ذلك لأنهم يضمنون بذلك أن تظل هذه الخلايا في الجسد أطول وقت ممكن، وقد تظل مدى الحياة. بيد أن بعض العلماء يعتبرون أن أي خلية لا تستطيع أن تجدد من نفسها طوال حياة الكائن الحي لا تعتبر خلية جذعية.

مصادر الخلية الجذعية المنشئة للدم

ما دمنا نتحدث عن الخلية الجذعية بشكل عام، فإن المصادر أو الأماكن الموجودة فيها عديدة، لكن الخلايا الجذعية البالغة بشكل خاص نادرة لكنها موجودة، وذلك حتى الوقت الحالي، فقد تسفر الأيام القادمة عن الكشف عن ينابيع جديدة.

١ ـ نقي العظام Bone marrow:

ذلك المصنع المعد والمجهز لبناء الدم وخلايا نقي العظام الأخرى، وكذلك خلايا الجهاز المناعي، وهو يعتبر المصدر الأول للخلايا الجذعية المنشئة للدم. وحين كان يقوم الأطباء بنقل خلايا نقي العظام إلى المرضى المحتاجين إليه، كانوا في الواقع ينقلون ـ وبغير إدراك ـ الخلايا الجذعية المنشئة للدم، وهي التي تبني وتعطي خلايا دم متخصصة، حيث تحتوي كل ١٠ إلى ١٥ ألف خلية



من خلايا النخاع على خلية واحدة جذعية منشئة للدم ذات عمر طويل، بجانب العديد من الخلايا الأخرى، التي تتخذ من النخاع بيتا ووطنا ـ ولو مؤقتا ـ كالخلايا الأولية للدم، وكذلك خلايا دم بيضاء وحمراء يافعة وغير يافعة، أو في طريقها نحو ذلك. والواقع أن عمل الخلية الجذعية المنشئة للدم يتأثر ببيئة نقي العظام ذاتها، بما فيها من كل شيء، وما زلت معتقدا أننا إذا أردنا أن نبني شيئا حيا في المختبر فلابد من محاكاته كما هو في الطبيعة، حتى في الأبعاد الثلاثية لبيئته، وهنا هي العظام التي لابد من معرفة مخابئها والكوات التي بها، وكذا أطوالها ومقاييسها النسبية، بل ومدى تأثرها بحركة الكون كله، ذلك لأننا جميعا نتبع أو نسير تحت مظلة قانون واحد يجب أن يؤخذ في الاعتبار عند لمس أي شيء حي!

٢ـ الدورة الدموية (دم طرفي) Peripheral blood:

كان من المعروف، منذ وقت قريب، أن الخلايا الجذعية المنشئة للدم توجد في النخاع بنسبة ١ في كل ١٠ ـ ١٥ ألف خلية، وتوجد في الدم الطرفي بنسبة ١ في كل ١٠٠ ألف خلية، لكن الباحثين استطاعوا أن يستحثوا الخلايا الجذعية المنشئة للدم على الهجرة من نقي العظام والذهاب إلى الدورة الدموية، حيث الأماكن الواسعة، والأطراف المترامية، والحركة السريعة في كل مكان، فأدى ذلك إلى كثرة الخلايا الجذعية المنشئة للدم في الدم الطرفي. ومن ضمن المواد المحفزة التي يستخدمها العلماء في حث الخلايا الجذعية المنشئة للدم على الهجرة من نقي العظام إلى الدورة الدموية مواد تسمى - Cytokines، وهي بروتينات تنظيمية وظيفتها وسيط اتصال بين الخلايا ـ وهي تُعطَى للمتبرع بدمه قبل عدة أيام من زراعة الخلايا، ثم عن طريق أجهزة معينة تُسحَب الخلايا التي تحمل الواسم CD34 من الدورة الدموية، وهذه الخلايا هي مزيج من الخلايا الجذعية وخلايا الدم الأولية وخلايا دم بيضاء متباينة النضج. إذن نستطيع الحصول على الخلايا الجذعية المنشئة للدم من الدورة الدموية الطرفية، وهو ما دفع الدكتور ريتشارد تشايلد Richard Childs بمعهد الصحة العامة الأمريكي، إلى أن يزكي هذه الطريقة ويعتبرها أسرع وأسهل من الحصول عليها من نقي العظام. كما أشار الدكتور تشايلد إلى أن المريض الذي يأخذ الخلايا الجذعية من الدم الطرفي يحظى بنسبة شفاء عالية وأيضا عمر أطول من أولئك الذين يأخذون خلاياهم من نقي عظام المتبرع، هذا بالإضافة إلى أن كمية الخلايا

الجذعية المنشئة للدم في الدم الطرفي - بعد أن تستحث على الهجرة من نقي العظام - ضعف تلك الموجودة في نقي العظام [١٢٨]. ولابد من أن نشير هنا إلى أن بعض الباحثين وعلى رأسهم الدكتور رايت Wright ،E. ذكر أن هذه الخلايا الجذعية المنشئة للدم، القادمة من نقي العظام إلى الدورة الدموية تكون غير قابلة للانقسام [١٢٩].

٣- دم الحبل السري Umbilical cord Blood:

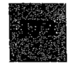
هل لك أن تتخيل أن الحبل السري، بعد نزول الطفل الوليد وفصله عن الأم وعن الطفل، يُرمى في سلة القمامة وهو المملوء بالدرر والكنوز الخلوية الجذعية؟ نعم، ولم يدرِ أحد أن به درة الخلايا وتاجها المرصع بقدرات وفيرة وكثيرة. نعم، ففي هذا الحبل السري دم، وفي هذا الدم تقبع الخلايا الجذعية المنشئة للدم، تبحث عمن يستفيد بها حتى لا يُقذف بها بعد لحظات قليلة في أكوام القمامة بالمستشفى.

هذا ما عرفه الباحثون في أواخر الثمانينيات وبداية التسعينيات، حين استخدم دكتور لافلين Laughlin وفريقه البحثي هذا الدم الذي يحتوي على الخلية الجذعية المنشئة للدم، استخدموه للعديد من الأطفال الذين يعانون مشكلات صحية معينة، كما استخدموه أيضا للكبار على حد سواء، وهم لا يدرون تحديدا السر الذي جعله صالحا للعلاج آنذاك!

وأدرك الباحثون أيضا أن الخلايا الجذعية في دم الحبل السري ليست فقط لها القدرة على إعطاء خلايا متخصصة للدم وغيره، بل إنها - تقريبا - لديها القدرة على إعطاء جميع أنواع الخلايا المتخصصة، التي تنتج من الطبقات الثلاث الجرثومية الجنينية، أي أنها خلايا وافرة القدرات Pluripotent، وهو ما يجعل هذا الدم ذا قيمة عالية حقا [١٣٠]. وهو ما يزيد من رصيد الخلايا الجذعية المنشئة للدم التي تمتلك هذه القدرة العجيبة، مثل الخلايا الجذعية الجنينية، والخلايا الجرثومية الجنينية، والخلايا السرطانية الجنينية Teratocarcinoma، والخلايا الجذعية لجراب الشعرة، وأخيرا الخلايا الجذعية بدم الحبل السري.

٤- الجنين اليافع Fetal hematopoietic Stem Cells:

ونقصد به الجنين الذي تعدى مراحل النمو الأولى، وبالتحديد في عمر ما بين ٢٨ و٣٥ يوما في الإنسان، وفي عمر من ١٠ - ١١ يوما في الفأر. حيث ينتج جسد الجنين، في أثناء رحلة التنامي، كمية كبيرة جدا من



الخلايا الجذعية المنشئة للدم اللازمة لسريان وإتمام عملية النمو والانقسامات الكثيرة التي تدور في هذه الفترة البالغة الأهمية في حياة الجنين. وحدد بعض الباحثين ظهور هذه الخلايا في جنين الفأر في اليوم السابع من عمر الجنين وليس العاشر. بيد أن بعض العلماء ـ أمثال وايزمان Weissman، I. L. و أيلين ديزيرزاك Elaine Dzierzak ـ وفرقهم البحثية يختلفون حول هذا الظهور، فبعضهم يذكر أن ظهور خلايا الجذع المنشئة للدم، هو ظهور مؤقت في هذا العمر، ولا تلبث أن تكوّن خلايا الدم والمناعة ثم تمضي مختفية (١٣١و١٢٩). لكن البعض ـ عزا وجودها في البالغين، بعد ذلك، إلى أنها جاءت من تلك الخلايا التي ظهرت مبكرا في عملية نمو وتطور الجنين، ولكن ليس في اليوم السابع ولكن بعد ذلك بقليل ـ حددت باليوم من ١٠ ـ ١١ في الفئران، وفي اليوم ٢٨ ـ ٤٢ في الإنسان. ويزعم غالاشر Gallacher، R. أنه وجدها في وقت متأخر من الحمل ما بين اليوم ٨٤ واليوم ١٢٦، وأن المصدر الحقيقي لهذه الخلايا ـ كما قال دكتور ديزيرزاك ـ هو المنطقة الجنينية التي ينمو منها الأورطى والكليتان والمنسل gonads، وهي منطقة تنتج هذه الخلايا بكميات كبيرة، ثم تنقسم، ثم لا تلبث أن تهاجر في غضون أيام قليلة إلى الكبد. وفي الكبد تواصل الخلايا الجذعية المنشئة للدم انقسامها، فيتزايد عددها ويكثر، فتوزعه إلى من يحتاج إليها كالطحال والغدة الصعترية Thymus، وعند اقتراب موعد الولادة تلملم نفسها وتهاجر إلى نقي عظام الجنين، حيث المثوى الأخير (١٣٢). وبذلك تكون هناك كمية كبيرة من الخلايا الجذعية المنشئة للدم، متوافرة في الجسد ومتمركزة في نقي العظام، فقد جاء وقت الاعتماد على النفس، والخروج إلى معترك الحياة المضنية، الذي يلزمه خزين من الخلايا المهمة.

٥- الخلايا الجذعية الجنينية Embryonic stem cells:

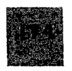
منطقيا، كان لابد من أن يستطيع الباحثون الحصول على الخلايا الجذعية المنشئة للدم من الخلايا الجذعية الجنينية. فتعريف ماهية الخلايا الجذعية الجنينية يقول هذا، يقول إنها الخلية التي تستطيع أن تجدد نفسها، كما أن لديها القدرة على إعطاء جميع أنواع الخلايا المتخصصة والتي تنشأ من الطبقات الجرثومية الثلاث الجنينية (كما عرفنا من قبل).

وهذا قد حدث مع الدكتور دوفيشمان T. ،Doefschman وفريقه البحثي العام ١٩٨٥، حين أعلنوا أنهم استطاعوا الحصول على الخلايا الأولية للعديد من خلايا الدم من الخلية الجذعية الجنينية لفأر [١٣٣]. وبعدما تمكن جيمس تومسون في العام ١٩٩٨ من الحصول على خلايا جذعية جنينية لإنسان، وتربيتها وتنميتها في المختبر، ونجاح عملية انقسامها، وكذا تمايزها إلى خلايا متخصصة؛ تشجع الدكتور هول N ،Hole في العام ١٩٩٩ على استنبات الخلايا الجذعية الجنينية لفأر في المختبر، ثم بتعريض هذه الخلايا لمحفزات النمو والتمايز الخاصة بالدم، تحولت الخلايا الجذعية الجنينية إلى كل الخلايا المنشئة للدم [١٣٤]. لكن آخرين حصلوا تقريبا على جميع خلايا الدم الأولية من الأجسام شبيهة الأجنة، التي جاءت بدورها من الخلايا الجذعية الجنينية في المستنبت، من دون إضافة أي عوامل حفز لخلايا الدم! [١٣٥].

ولكن هل في استطاعة هذه الخلايا الجذعية الجنينية، أن تعالج فأرا لا يمتلك هذه الخلايا لموتها بالمواد المشعة؟ بمعنى هل من الممكن أن تتحول الخلايا الجذعية الجنينية إلى خلايا جذعية مصنعة للدم ذات عمر طويل مديد وأداء سديد رشيد Long-term HSCs؟ أم أنها سوف تتخاذل في منتصف الطريق ويحتاج بعدها الفأر المُعَالَج إلى كميات جديدة منها؟! وهو الشيء الذي لا يحبه الباحثون، فهم يريدون خلايا تبني دم المريض مدى الحياة.

وإذا عدنا إلى ما يشغلنا ـ كآدميين ـ وهو الخلية الجذعية الجنينية للإنسان ومقدرة برنامجها الوراثي على إعطاء الخلايا المنشئة للدم، وهذا ما أثبته بالفعل العديد من المعامل حول العالم، منهم بالطبع رائد هذه الخلية الجذعية الجنينية دكتور جيمس تومسون بجامعة ويسكنسون، الذي استطاع هو وفريقه في العام ١٩٩٩ جعل الخلية الجذعية الجنينية ـ في المختبر ـ أن تعطي الخلايا الأولية أو الجنسية المنشئة للدم [١٣٦]. كما تمكن من هذا أيضا علماء في معهد وايزمان.

ويظل دائما ذلك السؤال الذي يطل برأسه كلما تحدثنا عن الخلية الجذعية المنشئة للدم وهو: هل أكثر هذه الخلايا التي حصلنا عليها هي من الخلايا ذات الأمد الطويل Long-term HSCs؟ أم أنها سوف تمنع قطوفها في منتصف الطريق ولا تستطيع مواصلة مسيرة العطاء ـ عطاء خلايا الدم الغالية الثمينة؟



لم يستطع العلماء قط الإجابة عن هذا السؤال، بل هم أيضا لا يدرون الطريقة التي يميزون بها بين الخلايا الجذعية المنشئة للدم ذات العمر الطويل، وتلك صاحبة العمر القصير؟ ما هي مواصفات الخلية التي نقول إنها خلية جذعية منشئة للدم ذات مدى طويل، وإن هذه ذات مدى قصير؟ حتى الآن لم يوجد!

٦- الخلية الجرثومية الجنينية Embryonic Germ cell (EGC):

وهي تلك الخلايا الجنينية التي تعطي في ما بعد الحيوان المنوي أو البويضة،التي جاءت من الخلايا الجرثومية الأولية Primordial germ cell في الجنين ذي الأسابيع الثمانية من العمر تقريبا. أخذت هذه الخلايا الجرثومية الجنينية للإنسان بواسطة دكتور شامبلوت M. J. Shamblott، وفريقه البحثي واستنبتت في المختبر، وتحت ظروف وسط غذائي خاص أعطت هذه الخلايا العديد من الخلايا ذات واسمات مميزة لمراحل تطورية مختلفة، مثال الخلايا ذات الواسمة CD34، وهي خلايا لها القدرة لكي تعطي خلايا الدم المختلفة (٨٨).

أفضل الخلايا

ولكن ما هي أفضل الخلايا الست السابقة التي تعتبر مصدرا جيدا ومميزا للخلايا الجذعية البالغة المنشئة للدم؟

تقول الدكتورة كوني إيفيز Connie Eaves، الباحثة بجامعة كولومبيا البريطانية في كندا، حين قارنت بين الخلايا الجذعية المنشئة للدم المأخوذة من كبد جنين، ومن دم الحبل السري، ومن نقي عظمي لشخص بالغ، ومن الخلايا الجذعية الجنينية، وجدت أن أفضل الخلايا التي تعطي الخلايا المنشئة للدم، هي الخلايا التي تتميز بأنها نشيطة الانقسام ووجدتها في الخلايا الجذعية الجنينية، لكن شريطة ألا تُعطى كما هي هكذا لفأر ذي نقي عظام تالف، ولكن يُحبذ أن تعطى إليه بعد أن تُنمى في مستنبت تتوافر فيه معالجات خاصة، حتى تتحول إلى كميات كبيرة من الخلايا الجذعية المنشئة للدم، يعني لكي يتم العلاج بنجاح يجب أن نعطي كميات كبيرة منها.

شرحت دكتورة كوني هذا بقولها: إن الخلايا الجذعية الجنينية، التي تكون في حالة انقسام نشط، تكون قابلة لأي تغيير أو تعديل جيني في برنامجها الوراثي في المختبر، مما يجعلها تتوجه وتتمايز من دون تردد

لتعطي خلايا الدم المختلفة. وهذا صعب مع الخلايا الجذعية البالغة المكونة للدم، إذإن عملية تعديل جينات في طاقمها الوراثي ليست متاحة وليست سهلة، مما يعني أن الخلايا الجذعية الجنينية - وهي في مراحل النمو المبكرة - تكون عجينة سهلة التشكيل، ذات جينات تخصص سهلة العريكة ولينة الجانب، تستجيب لما يطلب منها أن تفعل فتفعل من دون نقاش أو التواء. هذا بالإضافة إلى أن الخلايا الجذعية البالغة المصنعة للدم والمأخوذة من الخلايا الجذعية الجنينية تتميز أيضا بأنها تستطيع الهروب - إلى حد ما - من الجهاز المناعي، مقللة بذلك من عملية طردها ذليلة من الجسد بسبب غربتها عنه.

ويتفق مع الدكتورة كوني إيفز في بعض ما وصلت إليه الدكتور شن Chen، .j وفريقه البحثي حينما أعلنوا العام ١٩٩٩ أن الخلايا الجذعية البالغة المصنعة للدم المأخوذة من فأر كبير السن، لا تستطيع إعادة التجمع في مكانها في نقي العظام بعد عملية نقلها من فأر سليم إلى فأر مصاب. بيد أن الخلايا الجذعية البالغة المصنعة للدم المأخوذة من فأر صغير تستطيع أن تتجمع في نقي العظام! وهكذا كلما صغر سن الفأر أو الإنسان الذي يحمل الخلايا الجذعية المنشئة للدم، كانت قدرة هذه الخلايا على الذهاب والتجمع في نقي العظام كبيرة، حتى نصل - تدريجيا إلى الخلف حيث الأيام الأولى من عمر الكائن الحي- إلى الخلايا الجذعية الجنينية، التي تتمايز إلى الخلايا الجذعية المنشئة للدم، كما أنها تتميز بقدرة كبيرة على الانتقال إلى نقي العظام في أثناء مراحل النمو المختلفة من عمر الجنين، وبالتالي قدرتها على إعطاء جميع أنواع خلايا الدم في أي مرحلة وفي أي وقت (١٣٧). ولكن البعض ذكر أن هذا يحدث بالفعل ولكنه يحدث فقط مع سلالات Strains معينة من الفئران، أما البعض الآخر مثل الدكتور سودو K. Sudo فذكر أنه لا يوجد نقص أو حتى زيادة في عدد الخلايا الجذعية البالغة المصنعة للدم بتقدم العمر (١٣٨).

وعموما فإن الخلية الجذعية المنشئة للدم المشتقة من خلايا الأنسجة الجنينية هي أفضل الخلايا، ثم تليها تلك التي من دم الحبل السري. وهكذا فإن الخلايا الجذعية الجنينية هي سيدة الخلايا دائما.



العقبات التي تعوق استخدام الخلايا الجذعية البالغة المصنعة للدم بنجاح

داخل جسد الكائن الحي، سواء كان إنسانا أو فأرا، عالم آخر لا يعلم كنهه إلا الله سبحانه وتعالى، وإذا علمنا أن هناك آلافا من تفاعلات بيوكيميائية واتحادات بين الذرات بسرعة فائقة للغاية، وانفصال جزيئات عن أخرى، وتكون مواد ناتجة عن انفصال أو اتحاد هذه المواد، وكثيرا من العمليات الحيوية الأخرى التي تدور في تناسق مذهل، فإذا علمنا أن كل هذا وأكثر يتم في الخلية الواحدة! لأدركنا سر الاختلاف بين تصرف وشكل وسلوك الخلايا الجذعية المنشئة للدم داخل الجسد وخارجه، أي في المختبر. وللأسف فمن الصعب معرفة كل ما يدور في الخلية بإمكانات العصر الحالي. فمن أهم المشكلات التي تلاقي الباحثين في هذه الخلية، هي عدم قدرتنا على جعلها تجدد نفسها في المستنبت فقط، من دون أن تتمايز، ولكننا نجدها قد فعلتها وتمايزت وتحولت إلى جميع أنواع خلايا الدم المختلفة! بيد أنها في جسد الكائن الحي، ليست فقط قادرة على التمايز إلى جميع أنواع خلايا الدم ولكنها - وهذا هو الأهم - قادرة على تجديد نفسها. ليس هذا فقط، بل إنها إذا حقنت في فأر مصاب بفقر الدم، فإن هذه الخلايا الجذعية البالغة المصنعة للدم ينادي كل منها الآخر، وتلملم نفسها وتذهب لتتخذ نقي العظام بيتا ووطنا لها، ثم لا تلبث مسرعة إلى الانقسام إلى خلايا جذعية مكونة للدم جديدة، وخلايا أخرى متمايزة إلى جميع أنواع خلايا الدم، ملبية بذلك نداء هذا الفأر الأنيمي الشاحب اللون الكالح الهيئة، فلا يلبث أن يستعيد هذا الفأر عافيته ويسترد صحته.

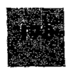
ومما لا شك فيه أن جهل العلماء بالكيفية التي تنقسم بها الخلايا الجذعية البالغة المصنعة للدم في داخل الجسد، له علاقة مباشرة وراء عدم مقدرتهم على إيجاد حل لجعلها تنقسم في المختبر. بيد أن هناك بعض العلماء الذين لا يكلون ولا يملون، محاولين فك هذا اللغز الذي يعوق استخدام هذه الخلايا في العلاج.

لذلك تمكنت دكتورة أوديت J. Audet، وفريقها البحثي من معرفة أن عملية تنشيط بروتين يسمى - gp130 - وهو خاص بنقل الإشارات إلى الخلية - يجعل الخلية الجذعية المنشئة للدم لفأر ليست فقط تستمر باقية في المزرعة لكنها أيضا تنقسم محافظة بذلك على نوعها مكثرة من عددها

مقوية من مفعولها وأثرها [١٣٩]. كما وجدت الباحثة إيما H. Ema، أن هناك نوعين من بروتينات الإشارات والالتهابات Cytokines وهما: محفز الخلية الجذعية Stem cell factor، ومحفز تكوين الصفائح الدموية Thrombopoietin، اللذان يحدثان انقساما في الخلية فينتج عن ذلك خليتان، إحداهما تكون لديها القدرة على تجديد نفسها، والأخرى متخصصة [١٤٠]. وتنصح دكتورة إيلين ديرزاك الهولندية بدراسة المنطقة التي توجد فيها الخلايا الجذعية المنشئة للدم وهي المسماة (AGM) Aorta-Gonad-Mesonephros، وهي في جنين فأر عمره ٧ أيام، حيث يُنتج من هذه المنطقة الجنينية الأورطى والخلايا التناسلية وكذلك الكليتان - كما بينا من قبل. لذلك أوصت بدراسة التركيب الخلوي لهذه المنطقة، وكذلك طريقة تبادل الإشارات اللازمة لعمليات الانقسام والنمو في هذه المرحلة المبكرة جداً من التنامي الجيني [١٣١].

كما نصح باحثون آخرون بدراسة الخلايا الأخرى المصاحبة للخلايا الجذعية المنشئة للدم داخل نقي العظام ومعرفة كيف تنقسم وكيف تحيا؟ ثمة ظاهرة كُرِّرت ورآها العاملون في استخدام الخلايا الجذعية المنشئة للدم في العلاج، فحين زرعوا هذه الخلايا بكميات كبيرة داخل المريض وجدوا أن فرصة بقائها على قيد الحياة تكون بشكل أفضل منها لو زرعت في كميات قليلة، وكأنها خلايا تأنس إلى الآخر وتكره الوحدة وتنبذ الأثرة وتؤثر الجماعة، وهذا حق إذ إنها بذلك تجاري الفكر العام لعمل الجينات. كما لاحظ العلماء أن الخلايا الجذعية المنشئة للدم، التي مصدرها دم الحبل السري وكذا المشيمة، تأتي بنتائج علاجية أفضل للأطفال عن الكبار!

ومن العقبات التي يواجهها الباحثون أيضا في عملهم على تلك الخلايا الجذعية البالغة المصنعة للدم، مشكلة المناعة، حيث يوجد ما يعرف بمرض رفض العائل للتطعيم بنسيج غريب Host- versus -graft disease حيث يلفظ جسد المريض الخلايا الجذعية الغريبة عنه، المستخدمة في علاجه، ما يؤدي إلى تدهور العلاج وبالتالي تدهور صحته. بيد أن الدكتور ريتشارد تشايلدز ذكر أنه توجد بعض الخلايا الجذعية المنشئة للدم التي تهرب من الجهاز المناعي. ولكن هذا يتم فقط حينما يكون النسيج المطَعِم Graft المنقول ذا حجم كبير، لكن مشكلة المناعة الأساسية ما زالت قائمة. ما



دفع آخرين إلى القول إن إعطاء الخلايا اللحمية أو الميزينكيما الجذعية Adult Mesenchymal Stem Cells (MSCs) مع الخلايا الجذعية المنشئة للدم، يمكنها من الهروب من مراقبة الجهاز المناعي [١٤١و١١٨].

لذا فإن المحدودية النسبية للخلايا الجذعية المنشئة للدم أعاقت أفكارا كثيرة للعلاج، منها استخدامها في عملية العلاج بالجينات، وكذلك استخدامها ـ معتمدين على خاصية اللدونة ـ في علاج الأمراض الأخرى التي ليست لها علاقة بالدم. ومن ثم تجرى الآن على قدم وساق محاولات عديدة للإكثار من الخلايا الجذعية المنشئة للدم، حيث يدرس فريق من الباحثين الجينات المُعَبر عنها في الخلايا الجذعية المنشئة للدم في مرحلة التنامي الجنيني المبكر، ومقارنتها بتلك التي في الخلايا نفسها، ولكن في مراحل متأخرة من النمو، كما حدث مع جينات الخلايا الجذعية الأولية المنشئة للدم ـ المتخصصة جزئيا ـ ومقارنتها جميعها مع الجينات المعبر عنها في الخلايا الجذعية المنشئة للدم، أو بتلك التي أخذت من جنين إنسان عمره ٢٨ يوما أو من فأر عمره ١٠ أيام، ومن ثم معرفة متى نتدخل لتشغيل جينات وغلق أخرى، كل حسب فهمنا لما يدور في المراحل الجنينية الأولى من التنامي. ثمة مجموعة أخرى من الباحثين تدرس جينات السرطان في الخلايا الجذعية المنشئة للدم، وكذلك الخلايا المجاورة أو المصاحبة لها في نقي العظام. أيضا دراسة محفزات النمو والانقسام وطريقة عملها والآلية التي بها تجعل الخلايا الجذعية المنشئة للدم تنقسم وتكثر.

ثمة عقبة أخرى مهمة في طريق استخدام الخلايا الجذعية المنشئة للدم في العلاج، وهي عدم قدرة العلماء على عزل أو التعرف على الخلايا الجذعية المنشئة للدم طويلة المدى، التي تظل دائما في جسد المريض حتى لا يكون في عوز إلى خلايا أخرى من الخارج. وقد أرجع البعض سبب صعوبة التعارف عليها، ليس إلى ندرتها فقط، ولكن إلى التغير المستمر للواسمات التي تبزغ من أسطحها، وتشابهها مع واسمات خلايا أخرى عديدة. وهناك فريق من العلماء ينادي بالإكثار من الخلايا الجذعية المنشئة للدم داخل جسد المريض ذاته، وذلك بالبحث عن محفزات نمو وانقسام خاصة، تستطيع العمل داخل الجسد الحي، وهي عملية ليست يسيرة.

استخدام الخلايا الجذعية المنشئة للدم في العلاج

من بين الأهداف الأساسية للأبحاث التي تتم على الخلية الجذعية المنشئة للدم الاستفادة مما تتمتع به من مميزات في علاج العديد من الأمراض، خصوصا أمراض الدم والجهاز المناعي، ومن أهم الأمراض التي تعالج بالخلية الجذعية:

١ـ سرطان الدم والليمف Leukemia & Lymphoma:

هو أحد أنواع سرطان الدم الذي يصيب خلايا الدم البيضاء، حيث تُفقَد السيطرة على عملية الانقسام بها، ما يؤدي إلى وجود عدد كبير من خلايا الدم البيضاء، وتكون بذلك قد تجاوزت القدر المطلوب لوجودها.

طريقة العلاج

تُحطَّم خلايا المريض الجذعية المنشئة للدم، ثم تُستبدَل بخلايا جذعية منشئة للدم جديدة، حُصِل عليها من الدم الطرفي من قريب ـ أخ أو أخت ـ للمريض، وذلك لتجنب لفظ هذه الخلايا من الجهاز المناعي. فمن المعروف أن خلايا الأخ أو الأخت تحتوي خلاياهما على أنتيجينات متشابهة Human leukocyte antigens (HLAs) لتلك التي في خلايا الأخ المريض.

لذا فإن استخدام الخلايا الجذعية المنشئة للدم في علاج سرطان الدم، يجنبنا استخدام الطرق القديمة في العلاج مثل العلاج الكيماوي والإنترفيرون أو بنقل نقي العظام.

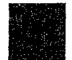
٢ـ أمراض الدم الوراثية Inherited Blood Disorders:

وهي أمراض تنتج من خلل في المادة الوراثية (دنا). لذلك فعملية نقل نقي العظام ـ الذي يحتوي على الخلايا الجذعية المنشئة للدم ـ من شخص سليم إلى المريض تعتبر علاجا ناجعا لكثير من الأمراض منها:

أ ـ أمراض الدم.

مثال:

- فقر الدم الفانكوناي Fanconi anemia
- فقر الدم أو فقر الدم الجامد Aplastic anemia
- فقر الدم البحري- بيتا Beta-Thalassemia
- فقر الدم المنجلي Sickle cell anemia
- العوز المناعي الشديد Sever immunodeficiency



ب ـ أمـراض أخطاء الأيض (أمـراض الاضطراب في عـمليـات الاستقلاب) Inborn Errors of metabolism، وهي أمراض تظهر نتيجة خلل في إنزيم ما مهم، ينتج عنه اضطراب في عمليات الاستقلاب، وتظهر أثاره بعد الولادة مباشرة.

أمثلة:

ـ مرض هنتر Hunter's syndrome

ـ هشاشة العظام Osteoporosis

٣- في علاج مرضى السرطان الذين يعالجون بكيماويات:

يستخدم العلاج الكيميائي لقتل الخلايا السرطانية نشيطة الانقسام، وبينما هو كذلك فإنه ـ العلاج الكيميائي ـ يصيب الخلايا الجذعية المنشئة للدم والمنقسمة عن غير قصد، ما يؤدي إلى موتها، لذا فإن استخدام الخلايا الجذعية المنشئة للدم في العلاج يهدف إلى استبدال هذه الخلايا الميتة بخلايا جذعية منشئة للدم منقولة من المريض نفسه. ويتم ذلك بتحريك الخلايا الجذعية المنشئة للدم من نقي العظام للمريض إلى دورته الدموية، ثم تُجمَّع هذه الخلايا من الدورة الدموية، ثم تُحفظ حتى ينتهي العلاج الكيماوي، ثم يتم إدخالها إلى المريض مرة ثانية، من دون الخوف من عملية اللفظ المناعي لهذه الخلايا لأنها خلايا المريض نفسه.

٤- في علاج أنواع معينة من السرطان:

ونقصد بها تلك الأنواع من السرطان صعبة العلاج، مثل سرطان الرئة وغدة البروستاتا والمريء والبنكرياس والكبد والقولون، وكلها سرطانات قاومت الطرق العادية في العلاج. تُجمع خلايا الجذع المنشئة للدم من قريب للمريض، حيث يكون متشابها مع المريض في الأنتيجينات (HLAs) التي تطوق أسطح الخلايا، ثم تُضعف من قوة الجهاز المناعي للمريض، ثم يُعطى الخلايا الجذعية المنشئة للدم ويتابع لفترة ثلاثة شهور قادمة، ثم نتابع عملية ظهور خلايا دم جديدة بالمريض وهل أعيد بناء خلايا دم جديدة أم لا ؟

ومما يدعم هذه الطريقة في العلاج ما أثبته جوشي . أس . S. S،Joshi وفريقه البحثي في العام ٢٠٠٠، حينما أشاروا إلى أن الخلايا الجذعية المنشئة للدم من الدم الطرفي، وكذا من دم الحبل السري تتميز بنشاط مضاد

للسرطان - في المختبر - ضد كل من خلايا سرطان الدم وخلايا سرطان الثدي [١٤٢]. وهذا قد نفهم منه أن الخلايا الجذعية المنشئة للدم لديها قدرة هجومية على خلايا السرطان أيا كانت.

٥ ـ علاج أمراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases:

مثال:

- الداء السكري نوع ـ١.
- الروماتوتيد والتهاب المفاصل.
- مرض الذئبة Lupus erythematosis

شيء ما جعل خلايا الجهاز المناعي للجسم تهاجم أنسجة وخلايا الجسد نفسه، لذلك استخدم العلماء الخلايا الجذعية المنشئة للدم ووجهوها لإعادة بناء خلايا الجهاز المناعي أو لبرمجتها بشكل يجعلها لا تهاجم نفسها. وسوف نفرد لهذا الموضوع فصلا كاملا عن المناعة وحدود الأمان في استخدامات الخلية الجذعية.

٦- علاج أعضاء وأنسجة تالفة:

اعتمادا على ما تتميز به الخلايا الجذعية البالغة، مثل الخلايا الجذعية المنشئة للدم، من خاصية اللدونة أو المرونة plasticity، وقدرة هذه الخلايا على التحول إلى نوع آخر من الخلايا في نسيج ما مخالف ومغاير تماما لنوع خلايا النسيج التي منه أتت وفيه نمت وترعرعت، نقول اعتمادا على هذه الخاصية استخدم باحثون مثل بيتنر Bittner، R. E وفريقه البحثي خلايا نقي العظام، أوالخلايا الجذعية المنشئة للدم في علاج الأجزاء التالفة في القلب أو في الكبد. وذلك لقدرة تلك الخلايا الجذعية المنشئة للدم على الهجرة إلى حيث الأجزاء المصابة أو الخلايا التالفة، والتجمع حولها كتجمع الأكلة على قصعتها، ثم لا تلبث أن تحل محلها بعد أن تتحول إلى نفس خلايا العضو المصاب. فإن كان العضو المصاب قلبا تحولت خلايا الجذعية المنشئة للدم إلى خلايا Cardiomyocytes، وإلى بقية أنواع خلايا القلب الأخرى، وإن كان العضو المصاب بنكرياسا تحولت إلى خلايا البنكرياس بأنواعها... وهكذا.

ومن الأمثلة التي نُقِلَ فيها بنجاح نقي العظام بما يحوي من خلايا جذعية مصنعة للدم، مرض يعرف بالحثل العضلي Muscular Dystrophy، وهو مرض وراثي يظهر في الأشخاص الصغار، ويؤدي إلى ضعف شديد في خلايا العضلات الهيكلية Skeletal Muscles.



ولما استخدم الباحثون أنثى فأر معدلة وراثيا، تحمل إصابة شبيهة بالحثل العضلي في الإنسان، ونقلوا نخاعا عظميا من ذكر فأر سليم غير مريض وطعموا به الفأرة المصابة بالحثل العضلي المزمن، وجدوا بعد ما يقرب من شهرين ونصف الشهر أن خلايا العضلات في الفأرة المصابة بدأت تظهر فيها خلايا عضلية جديدة مصدرها الفأر السليم (الذكر). مما يدل على أن هذه الخلايا - التي أخذت من الفأر السليم - قد هاجرت إلى المناطق المصابة وتحولت إلى نوع الخلايا نفسه. وهي الخاصية الرائعة التي تعرف باللدونة [١٤٣]. مثال آخر، فقد أجرى دكتور لاغاس E. Lagasse وفريقه البحثي تجارب لإصلاح كبد أنثى فأر مصابة بمرض وراثي غير معتاد. حيث عزلوا خلايا نقية من الخلايا الجذعية المنشئة للدم من فأر ذكر سليم، وحقنوا هذه الخلايا في أنثى الفأر المصابة، بعدما قضوا تماما على نخاعها العظمي بالإشعاع. وبعد ما يقرب من شهرين أو أكثر أُوقف الدواء الذي كان يُعطى لأنثى الفأر - لحماية الكبد - ما أدى إلى تدهور حال الكبد. وعند فحص الكبد وجدوا أن به كمية كبيرة من خلايا مصدرها ذكر الفأر الذي أخذت منه قلة قليلة جدا من الخلايا - ٥٠ خلية فقط من الخلايا الجذعية المنشئة للدم [٧٧]. شجعت هذه النتائج أليسون M. ،K. Allison وفريقه البحثي عام ٢٠٠٠ على تجريب ذلك على الإنسان، حينما أدخلوا خلايا الخلايا الجذعية المنشئة للدم في جسد المريض فحصل أليسون على النتائج نفسها التي وجدت في كبد الفأر، إذ وجدها في كبد الإنسان [١٤٤].

الخلية الجذعية المنشئة للدم وإمداد الجسد من الخارج بما يحتاج من خلايا الدم:

في ديسمبر من العام ٢٠٠٤ - في جامعة باريس بفرنسا - طور الدكتور لوس دوواي Luc Douay وفريقه البحثي طريقة لإنتاج عدد كبير من خلايا الدم الحمراء. ونشر ذلك في ورقة بحثية في مجلة «الطبيعة للتقنية الحيوية Nature Biotechnology»، في يناير ٢٠٠٥ تحت عنوان «إنتاج خلايا دم حمراء ناضجة بشرية في المختبر»، وذلك حين استخدم الباحثون الخلايا الجذعية المنشئة للدم، ونمّوها مع خلايا Stromal cells في بيئة مماثلة لبيئة نقي العظام - وهي المكان الطبيعي لمولد ونمو خلايا الدم الحمراء - من حيث

وجود مكونات محفزة للنمو وتغذية مناسبة ودرجة حرارة وخلافه، وذلك لتشجيع الخلايا الجذعية للعمل في الاتجاه الذي يعطينا في النهاية خلايا دم حمراء ناضجة، يمكن استخدامها في عمليات نقل الدم، وكذا في عملية العلاج بالجينات للعديد من الأمراض (١٤٥).

وهكذا فالحديث عن استخدامات الخلية الجذعية في علاج العديد من أمراض الدم لا ينتهي، وهو من دون شك حديث ممتع، وتأتي متعته من شيئين: الأول أنه يتحدث عن علاج أمراض خطيرة جدا لم نتخيل يوما ما أنها يمكن أن تعالج! والثاني أننا نكتشف أشياء وقصصا بيولوجية جديدة لم نسمع عنها قبل اكتشافنا هذه الخلية المعجزة. وهذه هي طبيعة الحياة: التغير، ذلك الذي يفرض سلطانه على كل شيء سواء كان حيا أو جمادا.



13

الخلية الجذعية وعلاج أمراض المناعة

من بين الأسباب التي جعلت آدم متقن الصنع هو ـ من دون شك ـ جهازه المناعي. فالأرض بها كائنات حية لا تحصى ولا تعد، منها الكبير البائن والصغير المجهري. وأن لهذه الكائنات بعضها مع بعض علاقات واتصالات، سواء كانت مصلحة أو عداوة، ولكن الغالب بين هذه الكائنات هو الاختلاف والتضارب، وعدم التوافق أو التصالح، حتى يدفع بعضها البعض الآخر نحو الصراع، أي نحو البقاء، وليس أي بقاء ولكنه بقاء الأحسن!

والغريب أن تهديد حياة الإنسان لم يأت ـ حقيقة ـ من الحيوانات المفترسة الكبيرة، مثل الأسد أو الفيل أو النمر، بل إن ذلك التهديد جاء له ولحياته بل ولجنسه كله من حيوانات مجهرية دقيقة لا ترى إلا بالمجهر القوي، كالبكتيريا والطفيليات، أو ترى بالمجهر الإلكتروني كالفيروسات والأعجب أن التهديد الحقيقي للإنسان ولحياته يأتي من هذه الفيروسات التي لا ترى إلا بأقوى المجاهر!

«لا بد من وجود جيش مناعي يدافع عن هذا الجسد»

المؤلف



ليس هذا فقط بل إن هذه الفيروسات إن لم تحدث أثرها سريعا فإنها دائما تفتح الباب لمن هي أكبر منها حجما وهي البكتريا والفطريات، وغيرها من الكائنات الدقيقة الأخرى التي تهاجم الجسد بمجرد تقاعسه وضعفه أمام هذه الفيروسات، أو نتيجة لأي سبب آخر من المسببات.بل لا تصاب بالدهشة إذا علمت أن بعض البكتيريا النافعة في الجسد تتحول هي الأخرى ـ عند ضعف مناعة الجسد نتيجة الإصابة بمرض أو غيره ـ تتحول إلى بكتيريا ضارة وتبدأ عملية التخريب في الجسد!

لذلك كان لا بد من وجود جيش مناعي يدافع عن هذا الجسد من بطش تلك الكائنات الغريبة الدقيقة والكبيرة على حد سواء. واتخذ الجسد له قاعدة بني عليها كل ما هو دفاعي يحمي الأمن ويحافظ على الأمان في أطرافه الكبيرة المترامية. هذه القاعدة «إن أي جسم غريب ليس لي به عهد من قبل لا توجد بيني وبينه صلة قرابة ـ وقرابة شديدة ـ أعتبره عدوا لي وعدو، لكل خلية من مليارات الخلايا في جسدي». فحينما نرى أي شيء غريب ـ حتى لو لم يكن كائنا حيا ـ لا بد من تجييش الجيوش الخلوية المناعية والبروتينات الواقية لوقف هذا المعتدي الغازي، بل الأفضل قتله وطرده من الجسد تماما مثله مثل أي منتج خلوي سام لا فائدة فيه إطلاقا ولا رجاء منه. ولما كانت المساحة المسطحة للجسد كبيرة، كان من الصعب على هذه الجيوش المناعية أن تتمركز أو تعسكر في جزء ما من الجسد وتترك الأجزاء الأخرى من دون دفاع، فإن العدو غدار وقد يدخل إلى الجسد من أي مكان. لذلك كان لا بد من توزيع جيوش الدفاع والمناعة على جميع أجزاء الجسد في عدل مدهش. لا بد من حماية كل جبهة في الجسد، فكل جبهة يجب أن يكون فيها من يحرسها ويدافع عنها، ليس فقط نهارا أو ليلا بل دائما، خدمة دائمة وليست فقط على مدار يوم أو شهر أو سنة بل على مدار العمر كله، فيا لها من مهمة صعبة. أبدا ليست كذلك، إذ كان الدم هو المكان الصحيح المناسب الذي تجري فيه الأجسام المضادة والجيوش الدفاعية، وكان هو خير وسيلة لوصول الدفاع لكل جزء في الجسد ولكل عضو، بل ولكل خلية فيه، فإن أمر الحماية والوقاية عظيم وخطب القيام بها جلل. إذ إن دخول هذه الجراثيم الغازية معناه تهديد لحياة الإنسان. وإذا تحدثنا عن الجلد كخط مناعي أول فهو



أيضا لا بد أن يعيش ويتغذى وينمو ويعوض الفاقد من خلاياه، ولا يتم هذا إلا عن طريق الدم.إذن الدم فيه الحياة وفيه الدفاع وفيه الأمن والأمان، لكن كلمة الدم تعني كل مكونات الدم، بيد أن هناك جنودا معروفين بالضبط هم الذين يقومون بوظائف الدفاع والمناعة في الجسد. وهي خلايا الدم البيضاء، فهي الجنود المجندة في جيش الجهاز المناعي، وأشهر خلايا الدم البيضاء هي الخلايا الليمفاوية T، B وهما تنبثقان في الأصل من الخلايا الجذعية المنشئة للدم HSCs في نقي العظام.

وهكذا تسير الأمور المناعية والدفاعية في الجسد على ما يرام، كلٌ يعرف واجبه ويؤديه بنظام وانتظام، وكل ذلك باستثناء الحالات شديدة الإصابة أو خطيرة التأثير في الجهاز المناعي. عندئذ نجد أن الجهاز المناعي يسلم كل أسلحته المهمة ولا يدافع إلا بما تبقى له من أسلحة خفيفة، وهذا ما يحدث مع الإصابة بفيروس الإيدز مثلا. لكن ثمة شيء مهم يحدث للجهاز المناعي أحيانا، حيث ينقلب الجهاز على نفسه، أي ضد مكونات الجسد الخلوية، فهو يعتبر بعض الخلايا أو غيرها من مكونات الأنسجة أجساما غريبة ويجهل تماما التعرف عليها، ويبدأ في مهاجمتها ومعاملتها كعدو غريب تماما دخل الجسد في غفلة منه ليخرب لا ليعمر، وهو ما أطلق عليه الباحثون أمراض المناعة الذاتية Autoimmune Diseases.

إذن ليس فقط هناك أعداء من الخارج لجهازنا المناعي، بل هناك أيضا أعداء تنتج من داخل خلايانا تعكر صفو الخلايا الأخرى وتصيب الجسد كله بالسهر والحمى. فمثلا من النتائج الخطيرة والعواقب الوخيمة التي تنتج من زيادة نسبة الكورتيزون في الدم وبقائه كذلك مرتفعا هو - بجانب أثره في القلب - أن الكورتيزون مسؤول عن تشغيل جين يسمى «ت.س.ف TCF» المتواجد في الصبغي العاشر من الجينوم، الذي يكون بروتينا يقوم بمنع تكوين بروتين مهم اسمه انترليوكين Interleukin-2 وهو بروتين ينبه خلايا الدم البيضاء كي تكون في يقظة دائما للميكروبات والجراثيم ولأي جسم غريب يجرؤ ويهاجم الجسد [١٤٦]. ولذا فإن زيادة الكورتيزون عن معدله الطبيعي يكون سببا في النوم العميق لأسلحة الجسد الدفاعية، فالكورتيزون يكبت الجهاز المناعي، أي أن الغضب والضغوط والهم يقلل من مناعة الجسد.

إذن ما الحل؟

الحل هو الخلية الجذعية المنشئة للدم التي تبني لنا خلايا بيضاء بديلة جديدة، وهي يجب أن تكون معدة في المختبر مسبقا للمريض الذي لديه تاريخ عائلي لأمراض المناعة والقلب والتوتر والقلق الشديد، وذلك بإعطاء خلاياه الجذعية إلى المختبر، حيث تنمو هناك وتحول إلى خلايا دم بيضاء أو إلى خلايا قلبية أو إلى غيرها كل حسب حاجته...إلخ.

ولكن قبل تفاصيل العلاج بالخلية الجذعية تعالوا نتعرف على الطريقة التي يتعرف بها جهازنا المناعي على العدو الغريب ويفرق بينه وبين الحبيب، وهي خلايا وأنسجة الجسد ذاته.

يعتبر نقي العظام هو المُنتِج الوحيد لخلايا الدم وخلايا المناعة، فجميعها تخرج كما عرفنا من قبل من الخلايا الجذعية المنشئة للدم. تخرج الخلايا المناعية بكميات كبيرة جدا من نقي العظام من دون أن تكون قد نضجت بعد، فالخلايا الجذعية المنشئة للدم في نقي العظام تلد خلايا الدم وخلايا المناعة فقط، أما التربية والنضج والاعتماد على النفس فيجري بعيدا عن نقي العظام. فالتربية تتم في عضو آخر أو مكان آخر سوف يجني هو فقط ثمرة تربيته ومجهوده الدائب لرعاية الصغير حتى يكبر ويشب عن الطوق، ثم ترد إليه الخلايا الجميل بعد ذلك بأن تعمل وتحميه من الأعداء. فمثلا تخرج خلايا T غير الناضجة وتتجه إلى الغدة الصعترية Thymus لا تلوي في طريقها على شيء آخر حتى تصله، حيث تجده بعيدا قابعا في أعلى الصدر وبالقرب من مقدمة الرقبة، وهو يأخذ شكل رابطة عنق ذات جناحين توضع كحلية عند رقبة القميص وتسمى «ببيونة». وداخل الغدة الصعترية، تبدأ عملية إنضاج وتسوية الخلايا المناعية T، حيث تبدأ عملية تعليمية وتثقيفية لخلايا T لجعلها تستطيع التمييز بين البروتين الغريب والبروتين القريب. ويجري ذلك في الواقع عن طريق تعريف الطاقم الوراثي لخلايا T دوره وواجبه، وهو أن يتحد فقط مع بروتين يسمى البروتين المركب الأساسي لتوافق الأنسجة Major Histocompatability Complex (MHC) الذي يُفرز بواسطة خلايا الجسد. فحين يدخل الجسم الغريب ـ أنتيجين ـ إلى الدم، فإنه يُحلل داخل خلايا تعرف باسم الخلايا المقدمة للانتيجن (APC) Antigen Presenting Cells التي بدورها تقوم بتقديم وعرض بروتين الجسد



الغريب فوق سطحها، داعية بذلك بروتين المركب الأساسي لتوافق الأنسجة MHCلكي يتحد معه مكونا ما يعرف بمركب الأنتيجين ـ البروتين (-MHC antigen Complex) وهنا تأتي خلايا T وتتحد مع هذا المركب، ومن ثم تحدث خطوات متلاحقة كالشلال للتخلص من هذا الغريب بعيدا عن الجسد وفي هدوء عجيب [١٤٧].

ويجب أن نوضح أن بروتين المركب الأساسي لتوافق الأنسجة الذي يعلو أسطح خلايا الجسد المختلفة، يختلف من شخص إلى آخر اختلافا طفيفا، ويرجع إلى هذا الاختلاف الطفيف قبول أو لفظ خلايا منقولة أو عضو منقول من جسد غريب. بيد أنها ـ وفي الوقت نفسه ـ قريبة جدا بعضها من البعض الآخر في أولئك الأشخاص ذوي القرابة الأولى كالأخ والأخت والأب والأم.

بعد أن يتم نضج الخلايا المناعية مثل خلايا B و T وغيرهما، تتوزع بدورها إلى جميع أجزاء الجسد، وتنطلق في الدم ترتع باحثة عن جسم غريب أو بروتين دخيل كفيروس أو بكتيريا أو سم ضار وهكذا. لكنّ ثمة شيء ما أو سبب غير معروف يجعل بعض خلايا T تخرج إلى الدورة الدموية وهي ما زالت غضة خضراء غير ناضجة، وبالتالي فإن تصرفاتها أيضا تكون رعناء غير مسؤولة، وتتصرف كما تشاء، فلا تؤدي الوظيفة الأساسية التي من اجلها خلقت، ولا تستطيع التمييز بين العدو والصديق والحبيب، ويختلط عليها الأمر فتبدأ في مهاجمة خلايا الجسد نفسه معتبرة بروتيناته عدوا لابد من القضاء عليه! وإحقاقا للحق فإن الغدة الصعترية بريئة مما تفعل خلاياT غير الناضجة، براءة طاقمها الوراثي الطبيعي من أي برنامج به يجعلها تفعل ما فعلت في الجسد، التي هي منه خرجت وعلى خيراته نمت وفي جنباته أطلت. فمن المعروف أن الغدة الصعترية تقوم بتثبيط وأحيانا استبعاد خلاياT التي تستشعر فيها الغدر، والتي تستشعر فيها أنها سوف تتفاعل مع خلايا الجسد نفسه وتهاجمها معتبرة إياها عدوا غريبا. ليس هذا فقط بل يوجد في الجسد العديد من نقاط التفتيش التي تقوم بدورها في تحطيم خلاياT المتمردة والمنقلبة على الجسد الذي منه طعمت ونمت. ونتيجة لذلك كله وفشل عملية السماح المناعي Immune tolerance في غربلة هذه الخلاياT الشاردة المتمردة، تحدث فوضى ما بعدها فوضى واضطراب ما بعده

اضطراب في جيوش المناعة في الجسد [١٤٨]. وقد تتحطم نتيجة لذلك خلايا ما أو نسيج ما أو عضو ما، مما ينعكس تأثيره على الجسد كله بواسطة نوع من خلايا T يسمى CD8، وأجسام مضادة ذاتية - ضد بروتينات الجسد - مصحوبة بعملية التهاب لمقاومة هذا الخلل وتلك الفوضى التي أحدثتها خلايا T المتمردة ضد خلايا الأم. وهذا هو ما يحدث بالضبط في أمراض المناعة الذاتية. ومثال ذلك، داء السكر النوع - ١ Type-1، ففيه تعتبر خلاياT المتمردة (ذات البرنامج الوراثي المختل) خلايا بيتا البنكرياسية تعتبرها غريبة عن الجسد، فتهاجمها بشدة وبعنف، فتحطمها تحطيما وتدمغها فتذهب عنها وظيفتها فلا تعود تفرز الأنسولين، مما ينتج عنه مرض الداء السكري -١، وكذا الحال في التهاب المفاصل الروماتيدي حيث تنظر خلايا T المتمردة إلى خلايا المفاصل، على أنها غريبة عنها، فتهاجمها وتحطمها وتترك المريض يعاني آلاما شديدة، وتقعده أحيانا طريح الفراش فريسة لآلامه المبرحة. وهكذا في جميع الحالات الناتجة من أمراض المناعة الذاتية. إلا أن الباحثين لم يعزوا كل مشاكل أمراض المناعة الذاتية إلى خلايا T المهاجمة للجسد ذاته، إنما عزا بعضهم هذا إلى عوامل أخرى مساعدة بشكل مباشر أو غير مباشر في ظهور هذه الأمراض. ففي العام ٢٠٠٠ ذكر دكتور غروسمان Grossman . j. m وفريقه البحثي أن ثمة عوامل وراثية وهرمونية وبيئية تشارك في ظهور أمراض المناعة الذاتية [١٤٩].

استخدام الخلايا الجذعية في علاج أمراض المناعة الذاتية

لم يكن يقدر أحد من الباحثين أن خلايا المناعة في الجسد سوف تنقلب يوما ما ضد الجسد. لقد اختل الطاقم الوراثي لتلك الخلايا فجعلها متوحشة مخيفة لا تميز بين أقاربها وأصحابها من خلايا الجسد، وبين أولئك الأغراب الغزاة. يا إلهي حتى الخلايا تأكل الخلايا! وأي كارثة تحل بالجسد أي تحل بنا إذا كانت خلايا الجسد الواحد يأكل بعضها بعضا؟! أشَرَدت هذه الخلايا الخاسرة عن القطيع الخلوي والبنيان الجسدي الضخم؟ نعم لقد شردت عن الطبيعة والفطرة، لأنها شردت عن مكنونها الوراثي، الذي يخبرها بأن الخلايا يجب أن يعمل بعضها مع البعض الآخر في توافق وتناغم وتعاون حتى تؤدي عملها الذي خلقت له بشكل متقن ومحكم. إذن هذه الخلايا المناعية التي

تهاجم بروتينا معينا في الجسد لا بد أن خللا كبيرا وخطأ جسيما قد وقع في برنامجها الوراثي ولا بد من تعديله وعلاجه. لكن أليس من الأفضل تغييرها واستبدالها بما هو أحسن وأصلح منها كي يقوم بأداء الأمانة على أكمل وجه، والخلية الجذعية هي خير مرشح لذلك. ولكن دعنا أولا عزيزي القارئ نتعرف على الطرق الحالية والتقليدية المستخدمة في العلاج بشكل عام قبل معرفة الكيفية التي بها سنستخدم الخلية الجذعية في العلاج. وبشكل عام لا يوجد علاج شاف قاطع لأمراض المناعة الذاتية، ولكن كل ما يؤخذ هو للتخفيف، تخفيف المرض وحدة ألمه. ومن هذه الأدوية الكيميائية المستخدمة، مضادات الالتهابات ومسكنات الألم ومثبطات المناعة ومنظماتها، أمثلة Steroids ومنها الكورتيزونات التي لها أثر كبير جدا في تخفيف الأعراض وزوالها والقضاء على الألم ومضايقاته، لكن آثارها الجانبية شديدة على بقية أعضاء الجسد، مما يجعل الأطباء يعزفون عنها ولا يستخدمونها بكثرة ويستخدمونها فقط عند الحاجة الماسة والملحة إليها. كذلك هناك من هذه الأدوية مثبطات مادة السيتوكينز Cytokines المسببة للالتهاب والمحفزة لتكوين الأجسام المضادة من خلايا B.

ويجدر بنا أن نشير إلى أن أمراض المناعة الذاتية، تأخذ أشكالا عديدة وطرق إصابة مختلفة أيضا. فمنها ما هو يصيب عضوا بعينه فقط من دون المساس بأي أعضاء أخرى. ومثال ذلك الداء السكري النوع الأول، الذي يصيب خلايا بيتا البنكرياسية فقط ويدمرها، كما أشرنا من قبل، من دون غيرها من الخلايا المجاورة. مثال آخر التصلب المتعدد Multiple sclerosis الذي يحطم ويكسر طبقة الدهن (Myelin) التي تحيط بالأعصاب. ونظرا إلى بساطة هذه الأمراض وإصابتها لعضو واحد أو مكان ما بعينه، فإن عملية الوصول إليها سهلة وتحديدها كهدف للعلاج ميسر أيضا. لكن في المقابل، هناك بعض أمراض المناعة الذاتية التي تصيب أكثر من مكان في الجسد، مثال مرض الذئبة Lupus فهو يمتد ليصيب أكثر من عضو، كالكليتين والعضلات والمفاصل والجلد وكذلك المخ والأعصاب، وهو أكثر انتشارا في السيدات منها في الرجال. هذا التعدد في الأعضاء وفي الأماكن المصابة يجعل علاجها صعبا، حيث لا يوجد عضو واحد بعينه نوجه إليه العلاج.

وبشكل عام سوف نقترب من الخلايا الجذعية، ونحاول أن نعرف كيف يمكن استخدامها في العلاج، وسوف نقصر حديثنا هنا حول أحسن الخلايا وأهمها وأنسبها في العلاج.

١ـ استخدام الخلية الجذعية المنشئة للدم في علاج أمراض المناعة الذاتية

كما ذكرنا سابقا أن تعدد أماكن الإصابة في أمراض المناعة الذاتية جعل علاجها أمرا غير يسير، ومع ذلك حاول الدكتور ريتشارد Richard Burt العام ٢٠٠٠ استخدام الخلايا الجذعية المنشئة للدم في علاج مرض الذئبة (١٥٠) كالآتي:

الهدف: هو القضاء على خلايا الجهاز المناعي التي تهاجم الجسد، واستبدال الخلايا الجذعية المنشئة للدم بها التي تستطيع أن تعطي خلايا مناعة ذات وظيفة مناعية سليمة وصحيحة.

الخلايا المستخدمة: هي الخلايا الجذعية المنشئة للدم للمريض نفسه.

الخطوات : يحقن المريض ـ قبل أي شيء ـ بمحفزات نمو خاصة بالخلايا الجذعية المنشئة للدم HSCs فتخلعها بكميات كبيرة من داخل مقامها الأصلي في نقي العظام إلى الدورة الدموية. ثم تؤخذ هذه الخلايا الجذعية المنشئة للدم من دم المريض وتزرع، ثم تنقى من الخلايا المناعية الأخرى الناضجة ثم تخزن. بعد الحصول على كميات كافية بالملايين من الخلايا الجذعية المنشئة للدم من المريض، يعطي المريض عندئذ أدوية لقتل الخلايا المناعية الناضجة الموجودة في دمه ـ وأحيانا يتعرض المريض للعلاج بالإشعاع لتحقيق الهدف نفسه. ثم تعاد الخلايا الجذعية المنشئة للدم المنقاة إلى دم المريض، وبخاصية حب العودة إلى الموطن الأصليHoming تذهب إلى نقي العظام، وهناك تستقر وتعسكر متخذة النقي لها بيتا ووطنا، وتبدأ بالتمايز إلى خلايا مناعية جديدة سليمة ناضجة. يستعيد جسد المريض بذلك جهازه المناعي السليم ويحدث تحسن ملحوظ ينتهي بالشفاء. وهكذا ما طبقناه في حالة مرض الذئبة يمكن وبسهولة وبنجاح أن يطبق في جميع أمراض المناعة الذاتية الأخرى.

ولابد أن نشير هنا إلى أنه يجب التأكد من أن الخلل في خلايا المناعة في الجسد خصوصا خلايا T، هو خلل نتج في برنامجها الوراثي هي ـ أي بعدما تكونت في نقي العظام وخرجت إلى الدورة الدموية ـ وليس خللا موروثا من



الخلايا الأم أي الخلايا الجذعية المنشئة للدم، فعندئذ سوف يصبح الأمر أكثر تعقيدا إذا ما حاولنا علاج المريض بخلاياه، حيث إن ماكينة صنع خلايا المناعة ذاتها بها خلل، وبالتالي ما فيه خلل سوف ينتج خللا. وحينئذ قد يستعان بالخلايا الجذعية المنشئة للدم لشخص آخر سليم، ولتجنب مشاكل المناعة أيضا لابد من أخذ هذه الخلايا من شخص قريب جدا للمريض كالأخ أو الأخت أو أحد الوالدين مثلا.

كما استخدمت أيضا الخلايا الجذعية المنشئة للدم كوعاء ناقل للجينات المعالجة لأمراض المناعة الذاتية. ويتم ذلك بأن ندخل الجين المعالج في الخلايا الجذعية وهي في المستنبت، ثم نقوم بإدخال الاثنين - الخلية الجذعية والجين معا - في العضو المراد علاجه. وبفضل هذه الطريقة تمكن الباحثون من إلغاء تأثير مادة السيتوكينز Cytokines، وهي المادة التي تفرزها خلايا المناعة T وCD4 وتسبب الالتهابات. ووُجد أن أفضل طريقة لإلغاء تأثيرها، هو إدخال جين ينتج بروتين مستقبل خاص يعمل كطعم يمسك بمادة السيتوكينز - كما تمسك الحية بفريستها أو كما يدخل المفتاح مستقرا في قفله - ويمنعها من إحداث الالتهابات.أو بأن ينتج الجين بروتينا مضادا لمادة السيتوكينز فيصدها ويعوقها - كما يعوق السد المنيع الماء المتدفق - فيقلل من خطورتها ويمنع أثرها. وقد استخدمت هذه الطرق في علاج أحد أنواع مرض الذئبة Murine lupus.

عيوب طريقة استخدام الخلايا الجذعية المنشئة للدم في علاج الأمراض المناعية الذاتية

إن أخذ الخلايا الجذعية المنشئة للدم من جسد المريض قبل مرحلة العلاج، وكذلك حقنه بأدوية تقلل من خلايا المناعة الناضجة - والتي نريد الخلاص منها- كل هذا يقلل من مناعة الجسد بشكل خطير، مما يجعل الجسد عرضة للبكتيريا والفيروسات وغيرها من الجراثيم التي تشم رائحة ضعف المناعة في الجسد، فلا تلبث أن تهجم عليه بكل قسوة، وهذا يعتبر من ضمن عيوب الطريقة الحالية في العلاج بالخلايا الجذعية المنشئة للدم.

أيضا عملية إعطاء محفزات النمو للمريض، التي تجعل الخلايا الجذعية المنشئة للدم تتحرك مخلوعة بغير رضا من نقي العظام، وهو بيتها الأساسي، تاركة الأهل والأصدقاء والجيران في وقت مبكر عما في برنامجها، ومختلفا عما

في البرنامج الوراثي العام، الذي في فلكه تسير وتحت مظلته تعمل، وكارهة أشد كره أن تغادر نقي العظام لكي تذهب إلى الدورة الدموية حيث ساحة العمالقة المليئة بالخلايا الخبيرة الناضجة، وحيث الصراع بين الجسد وأعدائه يكون على أشده. أقول إن هذه العملية المخلخلة لاستقرار أدوات الجهاز المناعي تجعل المناعة العامة للجسد تقل، وبالتالي زيادة فرصة نشاط الأمراض المناعية الذاتية التي ـ من المفروض ـ أننا منها نعالج المريض! وبالتالي نكون كالحيوان الذي أراد أن ينقذ وجه صاحبه من مضايقات الذباب، فقذف وجه صاحبه بالحجر كي يقتل الذبابة فأردى صاحبه قتيلا! وهكذا فبدلا من أن نعالج مرضا ما نقع في ورطة ظهور مرض مناعي ذاتي آخر، قد يكون أكثر خطورة وأشد ضراوة.

هذا بالإضافة إلى أننا لا نضمن مائة في المائة أن الخلايا الجذعية المنشئة للدم والمعزولة والمنقاة من دم المريض، لا نضمن عدم وجود خلايا مناعة ناضجة مصابة بها قديمة، سوف يعاد إدخالها مرة ثانية إلى جسد المريض، مما يؤدي إلى تكون بؤر جديدة للمرض، ويشكل خطورة مرة ثانية على حياته.

كيف نتجنب هذه الأخطاء؟

بعض هذه الأخطاء المتوقع حدوثها أثناء عملية العلاج باستخدام الخلايا الجذعية المنشئة للدم، أمكن تجنبها وهو ما فعله الدكتور إلدور Itskovits - Eldor العام ٢٠٠٠ عندما استخدم سلالات خلايا جذعية نقية وأكثر من عددها في المختبر، ثم حصل منها على أجسام شبيهة الأجنة Embryoid bodies تحوي داخلها تراكيب خلوية جاءت من الطبقات الجنينية الثلاث، ثم استطاع بعد ذلك أن يحولها إلى الخلايا الجذعية المنشئة للدم [٥٨]. بيد أنه ليست كل أنواع الخلايا الجذعية المنشئة للدم تصلح لهذا، فمن المعروف أن الخلايا الجذعية المنشئة للدم سواء من نقي العظام أو من دم الحبل السري لا تتقسم في المختبر، وعليه فإن استخدامها غير مجد. لذا سوف يستخدم الباحثون خلايا جذعية أخرى.

٢ـ استخدام الخلية الجذعية الجنينية في علاج أمراض المناعة الذاتية

تأتي الخلية الجذعية الجنينية على رأس الخلايا الجذعية التي يمكن تحويلها إلى خلايا كثيرة منقسمة متخصصة تعطي خلايا الدم وخلايا المناعة. ثم تأتي بعدها الخلايا الجرثومية الجنينية والخلايا الجذعية من

الحبل السري، وتلك التي من الجنين اليافع. ومن أهم مميزات الخلية الجذعية الجنينية أنها تستتبت بسهولة في المختبر لفترات طويلة من دون أن يضربها التغير، مما يسهل التعرف عليها وراثيا، وهل هي سليمة أم لا؟ وإمكان تعديلها وراثيا لتجنب لفظ الجسد لهذه الخلايا المناعية الجديدة، وذلك في حالة أخذ الخلايا الجذعية من شخص آخر، وليس من المريض ذاته، وذلك بأن ندخل فيها الجينات المكونة لبروتين مركب توافق الأنسجة الرئيسي MHC للمريض. كما أن الخلايا الجذعية الجنينية أكثر قابلية ومرونة وأكثر سهولة في تغيرها وراثيا عن الخلايا البالغة كالخلايا الجذعية المنشئة للدم.

٣ـ استخدام خلايا الستروما الجذعية Stromal stem cells

وهي الخلايا الجذعية السترومية، إحدى مكونات نقي العظام ومكانها أيضا فيه. وهي تتمايز إلى خلايا غضروفية أو الكوندروسايت Chondrocytes الموجودة في الغضاريف تعويضا عما فسد وتلف منها، وبذا نعالج التهابات الغضاريف والمفاصل بخلايا الستروما الجذعية .إلا أن الدكتور Allay J. A. وفريقه البحثي في العام ١٩٩٧استخدم تلك الخلايا في نقل جين يعدل من مناعة الجسد المنحرفة [١٥١]. بيد أن مشكلة قلة هذا النوع من الخلايا، وكذا صعوبة استنباتها والحفاظ عليها في المختبر يشكلان عائقا أمام استخدامها في علاج الأمراض المناعية الذاتية.

- وهذا يجعلنا نعيد السؤال الذي طرحناه في الفصول السابقة: ما أحسن الخلايا الجذعية؟

وواضح أن أحسنها جميعا هي الخلايا الجذعية الجنينيةEmbryonic stem cells، إلى درجة أن بعض الباحثين يفكرون حاليا في الحصول على نوع من الخلايا الجذعية الجنينية يسمى «معطيا عاما»Universal donor لكل الناس ولكل البشر لا فرق بين أبيض أو أسود أو أصفر إلا بما تحتويه جينات هذه الخلايا من أوامر تلغي العنصرية وتدمغ التفرقة وتزهق الطبقية، تماما كما يودون لها أن تفعل مع أي مرض، وهل هناك أفضل من الخلية الجذعية الجنينية التي ليست فقط عبرت الحدود الطبقية بين الخلايا بل لقد عبرتها ولغتها بين البشر. هذه الخلايا الجذعية الجنينية المعطي العام ننميها ونحصل منها على سلالات خلايا على طول الحياة. ويتم ذلك إما

بإدخال جينات في الخلايا الجذعية الجنينية تجعلها تعبر عن جميع بروتينات المركب الأساسي لتوافق الأنسجة MHCs بحيث حين تدخل إلى الجسد أو لنقل حين تتحول هذه الخلايا الحاملة للبروتين العام الجديد، إلى خلايا مناعية وغيرها ثم تعاد إلى الجسد، فإن الجسد يجد عليها شيئا منه! نعم منه، فيظن أنها تابعة له وليست غريبة عنه، وتمضي الخلايا إلى عملها دون إزعاج. أو بأن ندخل جينات إلى الخلية الجذعية الجنينية، تعمل على إيقاف جينات بروتينات المركب الأساسي لتوافق الأنسجة عن التعبير عن نفسها، وبالتالي لا نرى بروتينات المركب الأساسي لتوافق الأنسجة فوق أسطح الخلايا على الإطلاق. وبالتالي تهرب هذه الخلايا من الرقباء كما تهرب الحرباء من الأعداء، وبذلك نتخلص من جميع أمراض المناعة الذاتية في ذكاء ودهاء آدمي، يثبت تفوقنا نحن معشر الإنس بالعقل على كل مخلوقات الله، وهذا بالضبط ما فعله الدكتور أوسوريو Osorio، R. W. وفريقه البحثي العام ١٩٩٣ [١٥٢].

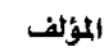


14

الخلية الجذعية ومرض السكر

إن مـريض السكر ليس يتـألم ويعاني من مـرضـه ومضاعفاته فقط، لكنه أيضا يدخل أحيانا في غيبوبة شديدة، غيبوبة تشبه الموت في برودته وسلطانه حين تراها عين غيـر خـبـيـرة، فتظن أنه الموت. ويُدفن المريض القريب الحبيب وأهلـه لا يعلمون أنه ما زال حيا ولم يفارق الحياة بعد! ويفيق هو ليتعذب ويتألم وحده في لحده.

مـثل كل هـذه الأحـداث وكل هـذه المعـاناة جعلت الدول والحكومات، خـصوصـا المتقـدمة منها تنفق المليارات من أموالها في البحث عن علاج لمرض السكر، والبحث عن طريقة للقضاء بها على الألم. والواقع أن مـرض السكر كغيره من الأمـراض، ما هو إلا نوع من الألم لكنه ألم دائم، بل إنه ألم يمتـد إلى مـعظم أو سـائر أعضاء الجسد، مما يجعلها تتداعى له بالسهر والحمى، ويجعلها لا تنام ولا تسـعد ولا تهنأ بشيء، من أثر سيئ على الإبصار إلى مشكلات



«إذا لم يفتح المحبس سوف تمتلئ الأنابيب بالمياه»

المؤلف

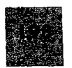


كثيرة تصيب الكبد والكلية وأخرى تصيب الأعصاب، وفوق هذا وذاك تأثيره على العملية الجنسية ذاتها. وهو مرض كالموت لا يفرق بين غني وفقير، أليس هذا داء يقض مضجع أي إنسان حتى لو كان ملكا أو سلطانا؟

ماهية مرض السكر

يعاني مريض السكر من نقص شديد في مستوى هرمون الأنسولين المُفرَز من خلايا islets cells في البنكرياس، وهي لا تعمل نتيجة لخلل ما حدث في جينات الأنسولين أو نتيجة لسبب آخر، مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى السكر في الأوعية الدموية وقلته في الخلايا. ولو ضربنا مثلا بأن جسد الإنسان مثل برج سكني كبير عملاق، وأن الشقق في هذا البرج تقابل الخلايا في جسد الإنسان، وأن أنابيب المياه التي تغذي كل شقة تمثلها الأوعية الدموية والشعيرات الدموية الدقيقة التي تغذي الخلايا جميعا، وأن المياه في الأنابيب يقابلها الدم وما به من سكريات، فإن «محبس» المياه المتحكم في كمية الماء الداخل إلى كل شقة يقابله هرمون الأنسولين ذاته، فما يقوم به هرمون الأنسولين ما هو إلا فتح غشاء الخلية ـ جاعلا إياه يسمح بنفاذ جزيئات السكر إلى داخل الخلية ـ وبذلك تتمكن جزيئات السكر من الدخول إلى أي خلية، حيث تقوم عليها وظائف مهمة، خصوصا عملية إنتاج الطاقة. وبعدما تأخذ الخلية ما تحتاج إليه من سكريات يُغلق غشاؤها، وهكذا طالما كان هناك نَفَس وكانت هناك حياة. فإذا لم يفتح «المحبس» فسوف تمتلئ الأنابيب بالماء، وقد يسبب هذا تخريب الأنابيب. لكن الأهم أن سكان هذه الشقق، أو الخلايا، سوف يموتون عطشا وجوعا. سوف تذبل الخلايا عند غياب السكر، بل وتفقد وعيها، وتكون الطامة الكبرى حين تتأثر خلايا المخ وتغيب عن وعيها ويدخل صاحبها في غيبوبة السكر، تلك التي تشبه الموت. إذن لا حياة على الإطلاق من دون السكر!

ظل هذا المرض يعالج بطرق عديدة، وعلى رغم أنها مكتشفة قريبا فهي تعتبر قديمة وتقليدية. فبعد إنتاج الأنسولين الحيواني المكلف، الذي لا يطابق تماما الأنسولين البشري، لجأ العلماء ـ خصوصا علماء الهندسة الوراثية ـ إلى إنتاج الأنسولين من البكتيريا، وذلك عن طريق إدخال تتابع النيوتيدات الخاصة بجين الأنسولين إلى داخل جينوم البكتيريا ثم الحصول على



الأنسولين. بيد أن ثمة شيئا مهما ينقص الأنسولين البكتيري، وهو غياب خطوة مهمة للبروتين المتكون وهي عملية تسمى «تحوير أو تهذيب وتشذيب لبروتين ما بعد الترجمة» posttranslational protein modification وهذا لا يتم إلا بوجود الشبكة الإندوبلازمية، والتي بالطبع غير موجودة في خلايا البكتيريا بسيطة التركيب (١٥٣). الأمر الذي ينتج عنه بروتين (أنسولين) غير ناضج، مما يؤثر في وظيفته الصحيحة حينما يحقن في المريض. أو بمعنى أنه يحتاج إلى تعديلات وإضافات خارجية في المختبر، هذا إلى جانب التكلفة الاقتصادية لإنتاجه.

أنواع الداء السكري

١ ـ داء السكر في الصغار Type 1 diabetes أو juvenile - onset diabetes

وهو يصيب الأطفال والشباب الصغار البالغين، وهو يحدث حين تنقلب خلايا الجهاز المناعي ضد خلايا الجسد نفسه. وتبدأ في مهاجمتها وقتلها شر قتلة، إنه شر يأتينا من أنفسنا ومن ذاتنا، حيث إن خلايا الجزر islet cells تقوم بقتل نفسها منتحرة يائسة، وبالتالي يتوقف إنتاجها للأنسولين ويظهر المرض.

٢ ـ داء السكر في الكبار Type 2 diabetes أو Adult-onset diabetes

وهو يصيب غالبا كبار السن والسمان (زائدي الوزن) كما أن له تاريخا عائليا وراثيا، وهذا النوع يحدث حينما يعجز الجسد عن استخدام الأنسولين بكفاءة، فتنتج عن ذلك زيادة الغلوكوز في الدم ثم المرض وما ينتج عنه من مشاكل.

علاج مرض السكر

١ ـ استخدام الأنسولين:

الواقع الطبي يقول إنه ما من علاج حقيقي دائم لداء السكر حتى الآن، إلا أن كلا من المصابين بالنوعين ١ و٢ من المرض يجب أن يأخذوا الأنسولين. المريض بالنوع الأول يجب أن يأخذ الأنسولين عدة مرات يوميا، أما المريض بالنوع الثاني فيلتزم بتنظيم الغذاء والتريض وكذلك أخذ الأنسولين، وبذلك يتجنب مريض السكر المضاعفات التي تحدث نتيجة لزيادة الغلوكوز في الدم.

٢ ـ زراعة البنكرياس:

يُنقَل بنكرياس كامل من شخص سليم إلى شخص مصاب بالداء السكري نوع Type-2، وبعد عام واحد تقريبا ٨٣٪ ممن أجروا عملية النقل لم تبدُ عليهم أعراض مرض السكر. إلا أن عملية النقل هذه عملية ليست باليسيرة أو المتاحة لكل مريض، فهي ليست مكلفة وصعبة فقط، بل أيضا عملية الحصول على بنكرياس سليم من شخص قبيل الموت مباشرة عملية ليست متاحة أو سهلة، وقبل هذا وبعده مشاكل المناعة ومحاولة لفظ الجسد للعضو الجديد، مما يضطر هؤلاء المرضى لأخذ أدوية وعلاجات تثبط من مقاومة الجهاز المناعي للبنكرياس الغريب. والمؤلم في الأمر أن المريض يجب أن يأخذ الدواء المثبط للجهاز المناعي مدى الحياة وليس لعدة أشهر أو عدة أعوام! وبذا يكون مريض السكر قد خرج من داء السكر ومشكلاته ودخل في مشكلات المناعة ومحاربة حراس الجسد التي تحميه ضد أي ميكروبات مرضية، وبذلك تبدأ مشكلات صحية، لكن من نوع جديد قد يكون أشد ضراوة وأكثر خطورة!

٣ ـ استخدام خلايا الجزر البنكرياسية islets cells Pancreatic:

نجح بعض الأطباء في علاج مرضاهم بداء السكر بحقنهم خلايا البنكرياس المنتجة للأنسولين Islet Cells جنبا إلى جنب مع أدوية تثبيط المناعة (١٥٤)، لكنهم ووجهوا بمشكلة كبرى، وهي أن الأدوية المثبطة للجهاز المناعي ـ وهي أدوية Steroids ـ تحتاج بدورها إلى كميات كبيرة من الأنسولين حتى تتم لها عملية الأيض. وهذا يمثل عبئا فوق كاهل هذه الخلايا المنزرعة وبالتالي يؤثر في كفاءتها الإنتاجية. بيد أن الدكتور جيمس شابيرو James Shapiro وفريقه البحثي في العام ٢٠٠٠ بجامعة ألبرتا في كندا نجحوا في حقن مرضى الداء السكري Type-1 بكميات كبيرة من خلايا البنكرياس Islet cells المنتجة للأنسولين ـ مستخدما أدوية تخلو من الغلوكوكورتيزونات Glucocorticoids تقلل أو تثبط من مناعة الجسد حتى لا يلفظ الخلايا الجديدة، وحصل على نتائج ممتازة اختفت على أثارها أعراض مرض السكر. إلا أن مشاكل الحصول على هذه الخلايا من الشخص المناسب وفي الوقت المناسب مع مشاكل المناعة تظل تؤرق المرضى والعلماء على حد سواء (١٥٥).



٤- الخلايا المبطنة للقناة البنكرياسية Ductal cells:

حصل الدكتور طارق المتولي Tarek H El-Metwally في طب أسيوط على نتائج مهمة نشرت في مجلة البنكرياس JOP. J Pancreas العام ٢٠٠٧ حين أجرى بعض التجارب على بنكرياس الفأر، مستخدما حمض الريتينويك Retinoic acid، وذلك بهدف علاج بعض أنواع من سرطان البنكرياس. لكن ثمة شيئا ما ظهر له في أثناء عمله، حيث لاحظ وجود أدلة على إفراز هذه الخلايا - المبطنة للقناة البنكرياسية - لهرمون الأنسولين، وبعض الهرمونات الأخرى! وبدراسة باثولوجيا هذه الخلايا قبل استخدام حمض الريتينويك وبعده، وجد أن هذه الخلايا حدثت لها إعادة تمايز أوDedifferentiation وتحولت من خلايا عادية إلى خلايا متخصصة جدا أنتجت الأنسولين [١٥٦]. وقد يبدو هذا مثيرا ومفيدا في الوقت عينه حينما نعلم أن خلايا القنوات البنكرياسية Ductal cells هي المصدر القديم للخلايا المفرزة للهرمونات ومنها الأنسولين، وذلك في أثناء عملية التنامي الجنيني المبكر، وكذلك خلايا Acinar cells المفرزة للإنزيمات الهاضمة. أي أن خلايا islet المنتجة للأنسولين قد مرت ببرنامجها الوراثي - قبل تخصصها النهائي - بعملية البرمجة الخاصة بخلايا القناة البنكرياسية، لكن حمض الريتونويك جاء فأعاد عملية البرمجة في خلايا القنوات البنكرياسية، وجعلها تتذكر ما في باطنها من ماض خلوي مهم ومنتج، وتتمايز إلى خلايا تفرز الأنسولين وأخرى تفرز الإنزيمات الهاضمة! فيالعجب، إنها البيولوجيا بما فيها من منحنيات عجيبة وغير متوقعة، ولعل هذا هو السبب في أنها مثيرة. لذا فإنني أعتقد أن البرنامج الوراثي في أي خلية يحتوي على تعليمات بناء كل أنواع خلايا الجسد البالغ عددها تقريبا ٢٢٠ خلية، وأن علينا فقط نبش التراب من فوق ماض كالتبر بأدوات مناسبة لإخراج ما نريد من كنوز بيولوجية. وقد أرجع البعض - ما حدث من إعادة تمايز - إلى وجود خلايا جزر لانجرهانز الجذعية Islet stem cells متناثرة كحبات اللؤلؤ بين خلايا القناة البنكرياسية، وهي التي أثناء عملية التنامي الجنيني المبكر تعطي - مع تقدم الجنين في العمر - خلايا صماء جديدة، تتميز وتختلف عن خلايا القناة البنكرياسية بتركيبها وكذا بنوعية الجينات التي يُعبر عنها في تلك المرحلة التنموية [١٥٦].

استخدام الخلية الجذعية في علاج مرض السكر

غير أن البحث عن علاج فعال لهذا المرض السكري لم يتوقف، ومضى الطموح بالعلماء والباحثين يدق معهم وبهم كل باب عسى من يجيب! فها همُ اليوم يلتمسون الأمل والشفاء في تلك الخلية الجذعية المدهشة، تلك التي بها طاقم وراثي معد لكل شيء، ومهندس هندسة عليا ومبرمَج من لدن عليم حكيم.

اقترب الباحثون رويدا رويدا من الخلية الجذعية حتى تبينوا جل أسرارها وأعظمها أثرا وشأنا، إن كونها تستطيع أن تنقسم وتتمايز في المختبر إلى جميع أنواع الخلايا فهذا شيء عظيم، صفة لم تتميز بها أي خلية أخرى من قبل.

ودائما فإن الباحثين يضعون أنظمة معينة لحماية المريض مما سيدخل جسده، فلكي تستخدم الخلية الجذعية في علاج مرض الداء السكري، لابد ـ حتما ـ أن تتوافر فيها المواصفات الآتية:

- أن تكون قادرة على الانقسام في المختبر.
- أن تكون قادرة على تجديد نفسها تماما.
- أن تكون قادرة على التمايز إلى أنواع متخصصة من الخلايا المطلوبة بعينها، وذلك حين توضع في جسد الكائن الحي.

وهناك ـ كما علمنا من قبل ـ نوعان من الخلايا الجذعية التي استوفت الشروط السابقة.

الأول: الخلايا الجذعية الجنينية، التي تتمايز إلى جميع الخلايا ومنها ـ بالطبع ـ الخلايا البنكرياسية المنتجة للأنسولين.

الثاني: وهي الخلايا الجذعية البالغة، وما تتمتع به من خواص، كقدرتها ـ مثلا ـ أن تعطي نوعا من الخلايا المتخصصة في نسيج يختلف تماما عن ذلك الذي نشأت منه من حيث النشأة الجنينية، وهي خاصية تسمى ـ كما علمنا في الفصول السابقة ـ باللدونة Plasticity.

ولا يعني هذا أنه لا توجد أنواع أخرى من الخلايا الجذعية تستخدم في علاج مرض السكر، بل هناك العديد من الخلايا التي تستخدم في العلاج كما سنرى في حينه.

إلا أن هناك تساؤلا يدور في ذهن العلماء، ترى أي نوع من الخلايا المتخصصة يجب أن تتمايز إليه الخلية الجذعية؟ إننا نعلم أن خلايا الجزر islets cell تتكون من أربعة أنواع من الخلايا:



١ ـ خلايا بيتا (تمثل ٦٥ ـ٩٠٪ من خلايا البنكرياس) وتفرز هرمون الأنسولين.
٢ـ خلايا ألفا (تمثل ١٥ـ٢٠٪ من خلايا البنكرياس) وتفرز هرمون الغليكاجون.
٣ـ خلايا دلتا (٣ ـ ١٠ ٪من خلايا البنكرياس) وتفرز هرمون سوماتوستاتين.
٤ـ خلايا ب.ب PP ١ ـ ١٠٪ تفرز pancreatic polypeptide.

لكننا نريد الأنسولين فقط، فهل نجعل الخلايا الجذعية تتمايز فقط إلى خلايا بيتا beta islets cells المسؤولة عن إفراز الأنسولين؟

لقد ثبت بالفعل أن الهرمون المنتج من إحدى الخلايا الأربع له وظيفة تنظيمية للهرمونات الأخرى! وهذا ما أثبته الدكتور الإسباني بيرنيت سوريا Bernat Soria وفريقه البحثي في العام ١٩٩٦ بإسبانيا، حينما أثبتوا أن خلايا بيتا بمفردها أقل استجابة للتغيرات التي تحدث في مستوى تركيز الغلوكوز في الدم عن كل الخلايا الأربع مجتمعة. حيث وجدوا أن مستوى الأنسولين الذي تفرزه خلايا بيتا حينما تكون مع مجموعة الخلايا الأخرى يكون عاليا، ويكون إفراز الأنسولين على مرحلتين: الأولى، يفرز فيها الأنسولين بتركيز عال، والثانية، يفرز فيها الأنسولين بتركيز منخفض، فهي تضبط إفراز الأنسولين حسب مستوى تركيز الغلوكوز في الدم. وحينما يكون تركيز الغلوكوز عاليا يكون إفراز الأنسولين سريعا جدا، وحينما يكون تركيز السكر متوسطا يكون إفراز الأنسولين طبقا لذلك، أي يكون متوسطا ما بين سرعة الإفراز والإبطاء فيه [(١٥٧ و١٥٨)].

ومن هنا أدرك العلماء أن الخلية الجذعية المستنبتة في المختبر تجب معاملتها بطريقة تجعلها تتمايز إلى جميع أنواع الخلايا الأربع، التي تعمل جميعها في تناسق عجيب حتى تضبط مستوى الغلوكوز في الدم، تماما كما تريده الخلية أو كما يريده كل جسد الكائن الحي.

أنواع الخلايا الجذعية التي تستخدم في علاج مرض الداء السكري

١ـ الخلايا الجذعية الجنينية للفأر Mice Embryonic Stem Cells:

وهي، كما هو معروف من قبل، تلك الخلايا غير المتمايزة التي أخذت من طبقة الخلايا الداخلية من الأرومة ـ الطور المبكر جدا من عمر الجنين في اليوم الخامس تقريبا ـ والتي تستطيع أن تنقسم في المستنبت وتجدد نفسها، كما أن لديها القدرة على التمايز إلى جميع الأنواع المتخصصة من الخلايا،

وفي هذه الحالة ستكون الأنواع المتخصصة هي خلايا جزر لانغرهانز البنكرياسية Islets Cells والتي تضم خلايا بيتا التي تفرز الأنسولين وبقية الخلايا الثلاث الأخرى التي تفرز الهرمونات الأخرى. وهذا ما رآه الباحثون فتحا طبيا في علاج السكر النوع -١ وكذلك النوع -٢ ومن هذه الخلايا الجذعية الجنينية نستطيع أن يكون لدينا منها وفرة كبيرة، ثم نحافظ عليها في المختبر في سلالات خلايا، ثم تعدل وراثيا بحيث تتغلب على مشكلة المناعة ومقاومة الجسد لها.

وهذا ما دفع بيرنيت سوريا وفريقه البحثي للاستفادة من تلك الخلية الجذعية الجنينية الكريمة، ونجحوا في الحصول على خلايا جذعية جنينية لفأر، ثم عدّلوها وراثيا بحيث تسمح للباحثين باختيار الخلايا التي تمايزت إلى خلايا منتجة للأنسولين دون غيرها. كما تمكنوا أيضا من إدخال جينين، أحدهما جين يبني بروتينا مقاوما لمضاد حيوي (وهو هنا النيوميسين Neomycin)، والآخر جين مخبر يبني إنزيم الغالاكتوزيداز سهل الرؤية في المستنبت Galactosidase reporter gene، وأوصلاهما بمشغل جين الأنسولين فقط Insulin gene promoter دون جين الأنسولين نفسه، فيصبح كل منهما عاملا تحت إمرة هذا المشغل الأنسوليني فقط. والهدف الذكي لهذا التعديل هو أن هذين الجينين لن يعبر عنهما ما لم يعبر أولا عن جين الأنسولين نفسه في الخلايا المتحولة أو المتمايزة! وبمعنى أبسط أن مشغل جين الأنسولين لن يعمل إلا إذا رأى جين الأنسولين قد فكت الطلاسم من فوقه وظهر كالشمس في كبد الخلية الجذعية الجنينية، عندئذ وعندئذ فقط يبدأ المشغل في العمل، وما دام قد عمل فمن باب أولى أن يجر خلفه الجينين المتصلين به، ومن ثم يُعبَّر عنهما في صورة مقاومة ولون! أما المقاومة فهي تظهر في صورة حياة وبقاء في المستنبت الذي به المضاد الحيوي النيوميسيني، حيث تموت الخلايا جميعها ماعدا التي بها عُبر عن جين النيوميسين، والذي لما قدر له التعبير عن نفسه لولا وجود مشغل الأنسولين، والذي بدوره ما كان عاملا لولا أن رأى جين الأنسولين قد بزغ في الخلية الجذعية الجنينية المتمايزة إلى الخلايا التي تفرز الأنسولين. أما اللون فتراه أجهزة الاطياف، ووجوده ـ كما بينا في السطور السابقة ـ دليل على وجود جين الأنسولين. بعد ذلك أخذوا هذه الخلايا المعدلة والمفرزة للأنسولين واستنبتوها تحت ظروف معينة حتى



تنضج وتنقسم وتعطي المزيد من نفسها. ووجدوا أن الخلايا التي استُنبتت في مستنبت به مستوى منخفض من الغلوكوز، وجدوا أنها استجابت وتمايزت إلى خلايا منتجة لكميات كبيرة جدا من الأنسولين. بعد ذلك أخذوا هذه الخلايا وزرعوها في داخل طحال فأر مصاب بداء السكري، فوجدوا اختفاء أعراض مرض السكر من هذا الفأر (١٥٥-١٥٧).

هناك طريقة أخرى لتحويل الخلايا الجذعية الجنينية إلى خلايا متمايزة تفرز الأنسولين، قام بها دكتور رون ماكاي Ron McKay العام ٢٠٠١، فقد قام ماكاي ورفاقه بالحصول على تلك الخلايا الجذعية الجنينية التي حصل عليها ج. تومسون العام ١٩٩٨ ثم جعلوها تكوِّن الأجسام شبيهة الأجنة Embryoid Bodies وهي تجمعات من الخلايا تحتوي على جميع الخلايا المشتقة من الطبقات الجرثومية الجنينية الثلاث (٨٩). وهي ميزة تحسب لبحث رون مكاي، حيث أوجد جميع أنواع الخلايا جنبا إلى جنب مع خلايا جزر لانغرهانز - ثم عن طريق الواسمات اختار تلك الخلايا العصبية! وفي مستنبت ذي مكونات خاصة جعلوا هذه الخلايا العصبية تتحول إلى تجمعات أو تراكيب تشبه الخلايا الأصلية في جزر لانغرهانز في البنكرياس Islet -like clusters، وأن هذه الخلايا أحست واستجابت للمستوى الطبيعي للغلوكوز، فأفرزت الأنسولين ولكن بكميات أقل من خلايا البنكرياس الطبيعية، كما وجدوا بها أيضا خلايا عصبونات. وحينما حقنوا هذه الخلايا في كتف فأر مصاب بالداء السكري وجدوا أن هذه الفئران استطاعت أن تواصل الحياة، لكن أعراض المرض ما زالت قائمة (١٥٩).

٢- الخلايا الجذعية الجنينية للإنسان Human embryonic Stem Cells:

شجعت النتائج التي حصل عليها الباحثون من الخلية الجذعية للفأر في علاج مرض الداء السكري لديه، على تجريبها على الإنسان وهو الهدف المرجو. فهناك عدد من الباحثين وعلى رأسهم نسيم بينفنيستي Benvenisty N في الجامعة العبرية وفريقه البحثي، استخدموا الخلايا الجذعية الجنينية للإنسان، وجعلوها تتحول في المستنبت إلى خلايا متجمعة في ما يعرف بالأجسام شبيهة الأجنة Embryoid bodies، التي تتركب من العديد من أنواع الخلايا التي أصلها من الطبقات الجنينية الجرثومية الثلاث،

ثم عرضت هذه الأجسام لعامل محفز لنمو الخلايا العصبية NGF، فوجدوا أنها تعبر عن جين يسمى PDX-1 يسيطر على عملية نسخ جين الأنسولين برمته داخل الخلية، ووجوده مرتبط بوجود خلايا بيتا المنتجة للأنسولين. وتجدر الإشارة إلى أن هناك أيضا جينات وجودها يدل على وجود خلايا جزر بيتا مثال: Islet- specific glucokinase وGlut-2 وهما جينان جرى التعرف عليهما أخيرا. وبما أن خلايا بيتا وجدت في خلايا الأجسام شبيهة الأجنة، سواء التي عولجت بمحفز النمو العصبي أو التي لم تعالج به، فقد يعني هذا أن خلايا بيتا جاءت من تلك الخلايا التي تتمايز تلقائيا داخل الأجسام شبيهة الأجنة [٥٨، ٨٧]. كما وجدوا أن في خلايا هذه الأجسام نفسها نسبة كبيرة من خلايا بيتا التي تنتج أنسولينا بنسبة ١- ٣٪ من مجموع خلايا الأجسام شبيهة الأجنة. ولم يلبثوا طويلا حتى تمكن إتسكوفيتز Itskovitz وفريقه من تحديد وتوصيف وتمييز الخلايا المنتجة للأنسولين داخل تلك الأجسام [١٦٠]. كل ذلك يلقي الضوء بشدة على الأجسام شبيهة الأجنة، والتي أتت بدورها من الخلايا الجذعية الجنينية في الإنسان والفأر وذلك في المختبر، وما بها من مجاميع خلايا تمثل كنزا للباحث عن علاج لداء السكر أو لغيره من العلل والأمراض.

ثم جاءت بعض التجارب المعضدة لتجارب نسيم وفريقه حين أثبت جون أوريكو بجامعة ويسكنسون ـ ماديسون في الولايات المتحدة الأمريكية أن الخلايا الجذعية الجنينية للإنسان يمكن أن تتمايز وتعطي خلايا تفرز الأنسولين.

بيد أن الباحثين لم يذكروا إن كانت الأنواع الأخرى الثلاثة من خلايا جزر البنكرياس تشارك في عمل خلايا بيتا أم لا؟! حيث ثبت ـ كما أشرنا ـ أن الخلايا الثلاثة الأخرى (ألفا ودلتا و PP) يجب أن تكون جميعها عاملة ومشتركة جنبا إلى جنب بعضها مع بعض، حتى تستقيم وظائف خلايا بيتا المفرزة للأنسولين.

٣ ـ خلايا جزر البنكرياس البالغة Islet cells:

هناك مصدران لخلايا البنكرياس يعمل عليهما الباحثون الآن:

أ. خلايا جزر بيتا البالغة Islet cells Adult beta:

استنبات خلايا البنكرياس Islet cells في المختبر بما فيها من خلايا (بيتا وألفا ودلتا وPP) كطريقة للعلاج أمر راود الكثير من الباحثين على رغم صعوبته. فمن المعروف أن خلايا بيتا مثلا صعبة الانقسام مرة ثانية، إلا أن

الدكتور فرد ليفين Fred Levine وفريقه البحثي بجامعة كاليفورنيا العام ٢٠٠١ تمكنوا من برمجة خلايا islet البنكرياسية البشرية، وذلك بإدخال جينات معينة في جينوم تلك الخلايا، مما أدى إلى انقسام هذه الخلايا وبالطبع بما فيها خلايا بيتا التي تنتج الأنسولين. بيد أنه بمجرد عزل هذه الخلايا واستنباتها في المختبر وتكوين خط خلايا منها، لاحظ ليفين وفريقه أنها تنقسم ولكنها لا تنتج الأنسولين! اخذوا هذه الخلايا وبرمجوا برنامجها الوراثي مرة ثانية، وذلك بجعلها تعبر عن جين PDX-1 وهو الجين المحفز لخلايا بيتا، فهو المسؤول عن نسخ جين الأنسولين من دناها، وليتذكر القارئ أن الجينات يشغل بعضها البعض الآخر. وبذلك اخذوا خلايا بيتا المعدلة وراثيا بجين الأنسولين، واستنبتوها في المختبر وأكثروا منها ما استطاعوا، فوجدوا أنها قابلة للتمايز إلى خلايا تفرز الأنسولين، وبعدما حقنوا هذه الخلايا في فأر معطل المناعة، وجدوا أن الخلايا تحس وتستجيب لمستوى الغلوكوز في الدم، وذلك بإفرازها الأنسولين [١٦١ و١٦٢]. بيد أن هذه الخلايا لا تنتج كميات كبيرة من الأنسولين مثل الخلايا الطبيعية للبنكرياس، وما يقلقهم الآن حقا هو خوفهم من أن هذه الخلايا تنمو ثم تتمايز، فهم لا يريدون لها أن تتمايز، حيث ثبت أنه حين تتمايز الخلايا تتوقف عن إفراز الأنسولين، كما أن تلك التي تنقسم لا تغطي الكمية الكافية من الأنسولين [١٦٢]. وتجري الأبحاث حاليا على قدم وساق لحل هذه المشكلة.

ب ـ خلايا القنوات البنكرياسية Pancreatic ducts cells:

هي مصدر لخلايا الجزر الأولية Islet progenitor cells وهي تبطن القنوات البنكرياسية، وهي المكونة لخلايا بيتا وأخواتها والمسؤولة عن إفراز الأنسولين. قامت الدكتورة سوزان بونروير Susan Bonner-Weir وفريقها البحثي بأخذ خلايا القنوات البنكرياسية لإنسان بالغ، ثم استنبتوها في المختبر، وحينما حاولوا جعلها تتمايز استجابت هذه الخلايا وأعطت جميع خلايا الغدد الصماء الأربع لجزر لانغرهانز البنكرياسية وكذا خلايا القنوات البنكرياسية Ductal & endocrine cells، وبعد تركها من ٣ إلى ٤ أسابيع في المستنبت، وجدوا أن هذه الخلايا أفرزت الأنسولين عند تعرضها للغلوكوز بكميات يتوقف حجمها على تركيز الغلوكوز طردا. وهو ما يثبت وجود خلايا جزر البنكرياس المتخصصة بين

خلايا القنوات البنكرياسية. وقد فسرت دكتورة سوزان هذا بأن خلايا القناة البنكرياسية المتمايزة بالفعل تتمايز مرة ثانية إلى خلايا الجزر Islet، وأيضا توجد خلايا تشبه خلايا الجزر الأولية تتجمع في القنوات البنكرياسية مع خلايا القناة نفسها، ثم تتحول لتعطي خلايا الجزر التي تفرز الأنسولين وبقية الهرمونات التي تفرزها الخلايا الثلاث الأخرى [١٦٣]. ولقد دعم هذا باحثون كثيرون، مثل دكتور أمون بيك Ammon Peck وزملائه في جامعة فلوريدا، حين استزرعوا خلايا من القنوات البنكرياسية من إنسان وكذا من الفأر البالغ، وجدوا أن تلك الخلايا تعطي خلايا تشبه خلايا الجزر، والتي تتكون من أربعة أنواع من الخلايا منها - بالطبع - خلايا بيتا المنتجة للأنسولين، كما وجدوها تشبه تلك الخلايا التي حصلت عليها الدكتورة سوزان من قبل، وحين حُقنت في فأر مصاب بمرض السكر اختفت الأعراض. وكذلك فعل دكتور جويل هابنر Joel Habener، حين ذكر أن هناك خلايا تشبه الخلية الجذعية موجودة بين خلايا جزر البنكرياس البالغ Adult Pancreatic Islets وكذلك بين خلايا القنوات البنكرياسية. لكن هذه الخلايا - التي تشبه الخلية الجذعية - ليست خلايا تتصرف مثل خلايا القنوات البنكرياسية، ومن ثم فهي من غير المحتمل أن تكون هي خلايا القنوات البنكرياسية، أي أنها ليس بها خلايا تفرز الأنسولين وأخواته! وكانت المفاجأة حين وجد أن تلك الخلايا ما هي إلا خلايا عصبية نامية Developing neural cells - أي توجد في المراحل المبكرة من التنامي الجنيني الذي نستطيع أن نرى فيه جميع ألوان التطور الخلوي - وذلك حين التعرف على واسمة النيستين Nestin marker المميزة للخلايا العصبية النامية! وحين أضيف إليها محفزات نمو خاصة بخلايا متخصصة كخلايا البنكرياس مثلا التي تفرز الأنسولين، تحولت - أي الخلايا العصبية النامية - إلى خلايا البنكرياس المتخصصة بما فيها خلايا بيتا [١٦٤]. ومما هو جدير ذكره أنها يمكن أيضا أن تتحول إلى خلايا عصبية وخلايا كبدية تبعا لنوع المحفز المضاف إلى المستنبت الخاص، وأن هذه الخلايا قادرة على التمايز إلى خلايا متخصصة تفرز الأنسولين.

ومدفوعة بالرغبة في الوصول إلى الحقيقة، واصلت دكتورة سوزان أبحاثها في هذا الموضوع الشائق، ولكنها اختارت فقط خلايا القنوات البنكرياسية Pancreatic ductal cells واستنبتتها في المختبر وأكثرت منها



لكي تضمن فعاليتها حين تعيدها إلى المريض لتفرز الأنسولين الذي يحتاج إليه. بيد أن مشكلة لفظ هذه الخلايا مناعيا ـ خصوصا في النوع الأول من السكر type-1 ـ تظل الهاجس الأول الذي ينغص ويقض مضجع الباحثين.

ثمة أمل في أن يستفيد مريض السكري نوع ـ ٢ بهذه الخلايا المنقولة من القنوات البنكرياسية للمريض نفسه (بشرط أن تكون هذه الخلايا سليمة) ثم تعاد إليه ثانية، حيث لا مشكلة في المناعة، مما يجعله يستفيد بهذه الخلايا في إفراز ما ينقصه من أنسولين.

ويجب أن نعلم أن العلماء لم يستسلموا لموضوع لفظ هذه الخلايا في مرضى السكر النوع الأول Type - 1، لكنهم حاولوا تحوير هذه الخلايا وراثيا، وجعل الجهاز المناعي للمريض لا يشعر بها، أو تحاط هذه الخلايا بكبسولات Encapsulation تحميها من الخلايا الخاصة بالجهاز المناعي، فتعمل على إفراز الأنسولين في الخفاء وبعيدا عن عيون خلايا الجهاز المناعي الجبار ـ على رغم عجزه أمام فيروسات وأمراض أخرى.

٤- خلايا جزر البنكرياس الجنينية Fetal pancreatic Islet cells

لا يمل الباحث ولا يكل، ودائما يتطلع إلى الحلول ويسعى في توق إلى المصادر الأخرى والبدائل الممكنة، لذلك أخذ الباحثون الأنسجة الجنينية اليافعة fetal tissue مصدرا لخلايا جزر البنكرياس الجرثومية progenitor islet cells [١٦٥] مثال ذلك:

١ـ أنسجة بنكرياس طازجة لجنين بشري يافع Fetus (٧ ـ ١١ أسبوعا).

٢ـ أنسجة جزر البنكرياس المنقاة Purified islet tissue (وهي المتمايزة بالفعل إلى خلايا تفرز الأنسولين).

٣ـ أنسجة جزر البنكرياس المستنبتة Cultured islet tissue.

وجميع هذه الخلايا والأنسجة أتت من الخلايا الجذعية، وقارن الباحثون بين المحتوى الأنسوليني لكل من المصادر الثلاثة بعد زراعتها. وجدوا أن مستوى الأنسولين في المصدر الأول، وهو نسيج البنكرياس لجنين بشري يافع، وكذلك في المصدر الثاني وهو خلايا جزر البنكرياس المنقاة، وجدوا مستوى الأنسولين ـ حينما زرع كل منهاعلى حدة في الفأر ـ مرتفعا في بداية الأمر، لكنهم وجدوه ـ مع مرور الوقت ـ ينخفض في المصدر الأول، ولكن مازال

يحتفظ بمستواه في المصدر الثاني. وحينما اخذوا نسيج جزر البنكرياس المستنبتة (المصدر الثالث) وأدخلوها في الفأر، وجدوا أن مستوى الأنسولين يرتفع في الدم خلال فترة ثلاثة أشهر. وبذلك أستنتج الباحثون أن الخلايا الأولية Precursor cells في الجزر المستنبتة Cultured islets قد انقسمت وتمايزت إلى خلايا الجزر المتخصصة الأربع التي تعطي الأنسولين إلى جانب الهرمونات الأخرى. وتفسيرهم لثبات تركيز الأنسولين من المصدر الثاني وهو خلايا الجزر المنقاة Purified islet tissue، هو أن هذه الخلايا متمايزة بالفعل قبل أن تدخل في جسم الفأر، وبالتالي لا تستطيع أن تتقسم وتعطي خلايا أكثر (١٦٥).

وبذا نكون قد استعرضنا أنواع الخلايا الجذعية المستخدمة حاليا في علاج مرض الداء السكري، والآمال الكبار المعقودة عليها في علاج مرض يقض مضاجع ملايين البشر على مستوى العالم.





15

الخلية الجذعية وإصلاح الجهاز العصبي

بعد فك الشفرة الوراثية، وانتهاء مشروع الجينوم البشري، والتعرف على جينات جديدة يوميا وتحديد موقعها في خارطة الطاقم الوراثي وكذا عزلها، بدا واضحا أن كل شيء في الجسد موجود بناء على برمجة مسبقة داخل نواة الخلية، وأن كل شيء تقريبا لابد وحتما أن يكون مسطورا بأحرف آزوتية في كتاب دناوي كبير مدهش. وحين قيل منذ وقت طويل إن خلايا الجهاز العصبي في الشخص البالغ ليست لها القدرة على الانقسام أو إعادة إصلاح نفسها Regeneration، بدا كلاما شاذا عن وحدوية المنظومة التي تسير في دربها كل خلايا الجسد، وغير متفق مع القوانين الفيزيقية والكيميائية التي تسيطر على مجريات الأمور البيولوجية في الخلايا، وتظهر لها جميع خلايا الجسد كل الإذعان والخضوع، كما أنه كان إلى حد ما لا يتفق مع نظرية التطور التي تفسر وجودنا. ومما هو لافت للنظر أن خلايا الجهاز العصبي يوجد منها العديد من الأشكال والأنواع، ولكلٍ

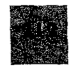
«راقبها كما يراقب الصقر حدأته، فعندئذ تستطيع أن تمسك بخليتك المفضلة بمجرد بزوغ شمس طورها من مهده»

المؤلف



وظيفة محددة واضحة، ومادامت متعددة هكذا، فمعنى هذا أنها جاءت بناء على توجيهات معينة لخلايا معينة ذات قدرات معينة ومتعددة. وإذا عدنا للوراء عكس حركة التنامي والتطور الطبيعي للخلايا ومسيرتها التخصصية، فسوف تصل بنا جميع خلايا الجسد - ومنها بالطبع الخلايا العصبية العديدة - إلى خلايا الكتلة الخلوية الداخلية في الأرومة، التي كما علمنا خرجت من بين أحضانها الخلايا الجذعية الجنينية. معنى هذا أن الخلايا العصبية بأنواعها المختلفة لها أصول، أو إن شئت فقل: لها برنامج وراثي تتموي مطوي بين تلافيف البرنامج الوراثي العام في داخل الخلايا الجذعية، بل في غيرها من خلايا الجنين. وبمعنى آخر، هذه الخلايا الجذعية الجنينية تحوي في طيات طاقمها الوراثي برنامجا وراثيا مستقبليا خاصا جدا، يأمرها حين يحين الوقت - إذا أردنا نحن ذلك أو لم نرد - كي تتمايز إلى خلايا عصبية متخصصة، أو إلى غيرها من الخلايا المتخصصة الأخرى، وقبل هذا وذاك إمكان انقسامها والحفاظ على بقائها. بيد أن الأمر غير مقصور على الخلايا الجذعية الجنينية أو الخلايا الجنينية العادية، ففي منتصف عقد التسعينيات شيع - المتخصصون في بيولوجيا الخلايا العصبية - بلا رجعة مقولة أن الخلايا العصبية لا تنقسم، وذلك حين وجدوا أن بعض المناطق في مخ الإنسان نتجت منها خلايا العصبونات Neurons ! كما أنهم عثروا على خلايا جذعية عصبية Neural stem cell من أمخاخ البالغين وحديثي الولادة تمايزت إلى عصبونات. أي أن الأمر ليس مقصورا فقط على الخلايا الجذعية الجنينية، ولا على خلايا الأجنة في مراحلها المبكرة. إذن فقول البعض إن الخلايا العصبية جميعها - في الشخص البالغ - لا تنقسم، بات الآن قولا ناقصا وغير صحيح أو غير دقيق إلى حد ما. وهذا ما أكده الدكتور ألتمان J. Altman، وزملاؤه عامي ١٩٦٥ و ١٩٦٩ حين أوضحوا أنه توجد منطقتان في مخ فأر حديث الولادة - منطقة الحصين Hippocampus (وهي الكلمة الإغريقية لحصان البحر) وبصيلة عصب الشم - Olfactory bulb تحتويان على خلايا لها القدرة على الانقسام لكي تصبح خلايا عصبية متخصصة [١٦٦ و١٦٧].

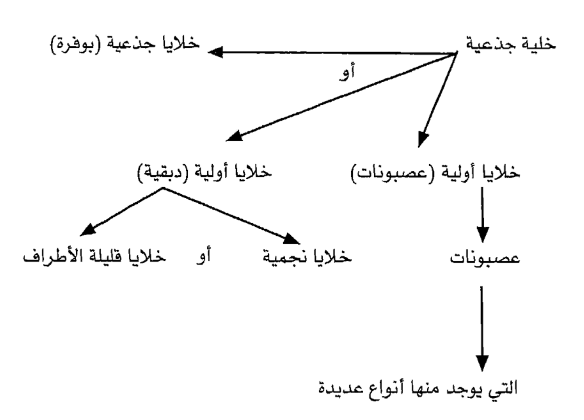
ولاحظ ألتمان ومساعدوه أن المنطقتين من المناطق الغنية بالأوعية الدموية. وعلى الرغم من أن البعض ذكر - منذ الحديث عن الإمكانات العديدة للخلية الجذعية - أن لديها القدرة على إعطاء الأنواع الثلاثة من الخلايا العصبية وهي، الخلايا العصبونية Neurons، والخلايا النجمية Astrocytes، والخلايا نادرة أو عديمة الزوائد Oligodendrocytes فإنه لم يلتفت أحد لما قيل عنها إلا قريبا



جدا وفي السنوات الأخيرة، وكان الاعتقاد بعدم انقسام الخلايا العصبية في الشخص البالغ مسيطرا على عقول الباحثين تماما، إلى درجة أنهم لم يصدقوا غير ذلك، إلا بعدما تأكدوا العام ١٩٩٥ من وجود الخلية الجذعية في أمخاخ الثدييات البالغة، وأنها تمتلك القدرة على الانقسام والتمايز (١٦٨-١٧١).

والواقع أن الخلايا النجمية Astrocytes هي نوع من الخلايا الدبقية Glia، التي تعمل في المخ كدعامات لخلايا العصبونات، كما تشارك في دعم عمليات الأيض، وهي تمثل من ٧٠ ـ ٨٠٪ من خلايا المخ البالغ. أما الخلايا قليلة الزوائد Oligodendrocytes فهي تصنّع المواد الدهنية التي تحيط بالمحاور الطويلة للخلايا العصبية، وهذا يسهل ويسرع من عملية نقل الرسائل العصبية عبر الخلايا. والرسائل العصبية الكيماوية هي مادة الدوبامين Dopamine، التي تفرزها خلايا العصبونات، التي تعد أهم خلايا في الجهاز العصبي.

ويعتقد الباحثون الآن أن الخلايا الجذعية سواء في مخ الشخص البالغ، أو في مخ الجنين اليافع Fetal، لها القدرة على إعطاء إما وفرة من الخلايا الجذعية نفسها، أو إعطاء أنواع عديدة من الخلايا الأولية precursor cells، التي بدورها تعطي جميع الأنواع الثلاثة من الخلايا العصبية وذلك في المختبر (الشكل ١٤).



الشكل (١٤) يوضح تمايز الخلية الجذعية العصبية البالغة في المختبر

أما في داخل الكائن الحي فلا يحدث هذا. لكن، كما أوضح بعض الباحثين، الجهاز العصبي المركزي للثدييات البالغة، وكذلك للجنين اليافع Fetal حديث الولادة، يحتوي على خلايا جذعية لها القدرة على إعطاء أي من أنواع الخلايا العصبية الثلاث (Oligodendrocytes، Astrocytes & Neurons) ويتوقف نوع الخلية العصبية المتكونة على نوع الإشارة التي تصل إلى الخلية الجذعية، وكذا على البيئة ثلاثية الأبعاد المحيطة بالخلية الجذعية وقتذاك داخل نسيج المخ. ويجهل العلماء طريقة عمل الخلية الجذعية البالغة للجهاز العصبي المركزي في جسد الكائن الحي، وكذا وظيفتها تحديدا، وأنواعها ثم علاقاتها بعضها مع بعض ومع جيرانها، وذلك لصعوبة بل استحالة دراسة الواسمات الخاصة بالخلايا الجذعية العصبية Neural stem cells markers وهي في داخل جسد الكائن الحي نفسه. وكل ذلك يصب في مصلحة الشك في وجود خلية جذعية من أصله في مخ الثدييات، هذا الشك لابد من يقين يدحضه، وهو ما قام به بالفعل موريسون Morrison، S. J. وفريقه البحثي في العام ١٩٩٩، حيث أخذ خلايا من الجهاز العصبي المركزي، وبحث فيها عن الخلايا الجذعية في المختبر، فوجدها وتمكن من عزلها ومعالجتها وتقسيمها في المختبر، وذلك بواسطة جهاز تدفق الخلايا Flow Cytometry وقسمها وفق الأماكن الموجودة فيها [١٧٢].

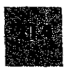
وهناك العديد من الخلايا الجذعية العصبية الموجودة في الجهاز العصبي المركزي التي عرفت حتى الآن:

١ ـ الخلية الجذعية العصبية البالغة في منطقة تحت البطين Subventricular Zone

يوجد فيها العديد من الخلايا المرشحة لكي تكون خلايا جذعية ومنها:

ـ خلايا الإبينداايمال Ependymal cells:

وهي خلايا تتفاعل إيجابيا مع صبغة نستين Nestin التي يعد وجودها دليلا على وجود الخلايا الجذعية العصبية [١٧٣]. وخلايا الـEpendymal تبطن البطينين الجانبيين بمقدمة المخ، وهي خلايا هرمية الشكل ذات أهداب، وتعمل كعازل بين المخ والدم. وقد صبغت على أساس أنها خلايا غير منقسمة، إلا أن جوهانسون Johansson، C. B. وفريقه عام ١٩٩٩ استخدموا خلايا Ependymal المبطنة للجهاز العصبي في الفأر البالغ، وأثبتوا أن هذه الخلايا ذاتها بالفعل خلايا جذعية [٥١].



ـ خلايا نجمية Astrocytes cells:

وهي خلايا موجودة أيضا في Subventricular zone أو ما يعرف بمنطقة تحت البطين في أمخاخ الثدييات، وهي خلايا تعمل كخلايا جذعية. حيث ثبت أن هذه الخلايا لها القدرة على إعطاء الخلايا العصبونية في الجسد نفسه. وفي المختبر ثبتت قدرة هذه الخلايا على التحول إلى خلايا عصبونية وخلايا دبقية. إلا أن هذا المفهوم الجديد كان عكس ما هو سائد آنذاك من أن الخلايا النجمية Astrocytes هي فقط خلايا متمايزة أو متخصصة بالفعل لا تتحول إلى أنواع أخرى من الخلايا العصبية المتخصصة. لكن تجارب الباحثين أثبتت حقيقة خلايا منطقة تحت البطين، حين أخذوا خلايا منها، ثم استحثوها ـ في المختبر ـ كي تتحول إلى كريات عصبونية Neurospheres وذلك عن طريق محفزات انقسام متخصصة مثال: محفز انقسام خلايا بشرة الجلد (EGF) Epidermal Growth Factor أو محفز نمو خلايا الجلد الأولية Fibroblast growth factor - 2 (FGF-2)، ثم أخذت الكريات العصبونية وفرق بعضها عن بعض، ثم مررت عدة مرات في المستنبت الخلوي في ظل وجود محفزات الانقسام، فأعطت وفرة من هذه الكريات من دون أن تتمايز إلى أي خلايا [١٧٤]. ولكي يحصلوا على الخلايا العصبية ذاتها مثل الخلايا العصبونية والخلايا الدبقية، أخذوا هذه الكريات العصبية، وفرقوا بين خلاياها، ثم أخذوها وزرعوها في وسط به سطح لاصق حتى تستقر عليه الخلايا. هذا الوسط خال من المصل Serum free medium، وأيضا به محفزات نمو أو انقسام متخصصة، وبذلك حصلوا على أنواع متمايزة من الخلايا العصبية المتخصصة، كالخلايا العصبونية والدبقية [١٧٥]. وتأكدوا من أن خلايا المخ ـ خاصة من القوارض البالغة ـ لديها القدرة على أن تنقسم لتعطي نفسها وتتمايز لتعطي غيرها من خلايا الجهاز العصبي عالية التخصص [١٧٦ و١٧٧].

ويجب علينا هنا أن نشير إلى وجود بعض الجينات الخاصة بعملية النمو والتطور ـ الموجودة في خلايا الكريات العصبية ـ كتلك التي توجد في الخلايا المصنعة لكرات الدم، التي تظهر بدورها في أثناء عملية تطور ونمو المخ، مما يعني أن الخلية الجذعية العصبية Neural stem cells والخلايا المكونة للدم تتفقان أو لنقل تشتركان في البرنامج الوراثي التنموي أو

التطوري نفسه [١٧٨]. وقد يفسر هذا ما وصل إليه بورنسون C.R.،Bjornson وفريقه البحثي في ورقته البحثية الرائعة الشهيرة «تحويل المخ إلى دم»! حيث وجد أن الخلايا العصبية الجذعية بعد حقنها في فأر معطل المناعة، تتمايز لتعطي الخلايا المكونة للدم [١٧٩].

ـ خلايا جذعية من منطقة الحصين Hippocampus:

منطقة الحصين هي منطقة الذاكرة القابعة في قاع المخ، وهي الكلمة الإغريقية لحصان البحر، وتوجد بها خلايا مرشحة لكي تكون خلايا جذعية عصبية. فهذه الخلايا حين وُسمت بمادة كيميائية هي برومو دي أوكسي يريدين Bromodeoxyuridine (BrdU) والتي بدورها تتغلغل داخل المادة الوراثية، وجد الآتي:

أ ـ ٥٠ ٪ من الخلايا الموسومة Labeled في تلك المنطقة تتمايز إلى خلايا عصبونية Neurons.

ب ـ ١٥ ٪ من الخلايا الموسومة تتمايز إلى خلايا دبقية Glial cells.

ج ـ ٣٥٪ من الخلايا الموسومة ليس لها شكل محدد!

بيد أن هناك ميزة أو خاصية تشترك فيها جميع أنواع الخلايا الموسومة، وهي أنها تتجمع حول الأوعية الدموية كتجمع الأنعام العطشى حول بئر ماء في صحراء جرداء، فهي تريد الدم حتى تنقسم وتتمايز [١٨٠]. ويعني هذا أن هناك خلايا في منطقة الحصين لديها القدرة على الانقسام والتمايز إلى أنواع متخصصة من الخلايا العصبية. ولا نعجب إذا علمنا أن هذا يحدث وبنشاط ملحوظ حتى في السن المتأخرة من حياة الإنسان، بشرط أن يكون هناك دم يجري في العروق تجده هذه الخلايا الجوعى لتتغذى عليه حتى تَبقى على قيد الحياة.

لكن كيف تكون علاقة الخلية الجذعية العصبية بالذاكرة؟!

الواقع ـ من وجهة نظري ـ أنه إذا تحدثنا بشيء من التفصيل عن أن الإنسان حينما يولد يكون قد حوى مخه تريليونات من الخلايا العصبية التي يرتبط بعضها ببعض بتريليونات الوصلات العصبية! فهل هذه التريليونات من الخلايا ومن الوصلات، كلها لها برنامج وراثي معروف مسبقا، أي هل لها جينات دائمة تأمر بتكوين الخلايا والوصلات؟ إذا كان هذا صحيحا فإن الطاقم الوراثي يجب أن يحوي في ثناياه ملايين أو حتى مليارات من الجينات



الخاصة بملايين العصبونات وبمليارات الوصلات العصبية التي تتكون. والحقيقة لو أن هذا صحيح لفقد الدنا عقله! إذ إن عدد الجينات المعروفة لنا حتى الآن نحو ٣٠ ألف جين، ولا يمكن لبرنامج وراثي لكائن من كان أن يحوي ملايين الجينات! إلا أن بعض الباحثين فسروا ماهية المخ وتراكيبه حينما ذكر جورج جونسون Gorge Johnson بجريدة النيويورك تايمز في ٢ مارس ١٩٩٧ أن «نسيج المخ مكون من عصبونات، وهذه العصبونات رُمي بها معا بشكل يكاد يكون عشوائيا، ثم تُترك بعد ذلك لشأنها، ثم تتولى الخبرة والتعلم بعد الميلاد صنع الوصلات (مشابك)، التي تربط العصبونات بعضها ببعض، وبذلك تتشكل ثنايا من الدورات لها التفافات وانحناءات مميزة لكل شخص منا، تجعل لكل شخص منا كينونة خاصة به. فالخبرة هي التي تتولى صنع وصلات وتكسير وصلات، وتشذب الدغل إلى دورات عمل دقيقة وتهذبها وتربط بينها، وهكذا فمنذ البداية الأولى يكون ما في الجينات مختلفا عما في المخ. وتواصل الفجوة اتساعها مع نضج المخ، وتظل الجينات تظهر مفعولها باستمرار، فبعض دورات عمل المخ تكون توصيلاتها صلبة منذ البداية وغير قابلة للتغيير. فالناس لا يحتاجون تعلم الرغبة في الطعام أو الجنس، لكن مع تكوّن الوصلات الجديدة، يرتفع العقل لأعلى وأعلى مما يعلو به عن «الماكينة الوراثية»، نعم فقد أخرجنا الله من بطون أمهاتنا لا نعلم شيئا. لذلك فإذا افترضنا نظريا ـ ومن وجهة نظري أيضا ـ أن المقصود أن بعض دورات عمل المخ تكون وصلاتها صلبة منذ البداية، أي أن هذه الوصلات الصلبة لها برنامج وراثي محدد متجدد، ويظل هكذا ما دامت هناك خلية سحرية ساحرة تعرف بالخلية الجذعية العصبونية Neural stem cells، أما خلايا المخ الأخرى التي تشيخ وتموت فإنها تموت وتدفن سرها معها، من حيث التعلم والخبرات وغير ذلك. وقد يسأل سائل: أيصبح الإنسان فاقدا للذاكرة بموت خلايا الذاكرة من المخ؟ لا يفقد الذاكرة لأن الخلية التي ماتت يوجد بديل لها، ملايين الملايين من الخلايا الأخرى التي سوف تحتفظ بما سجلت من معلومات أو خبرات سابقة. بيد أن فقدان الذاكرة يحدث إذا فاق معدل الفاقد في هذه الخلايا معدل التعويض، وهذا لا يكون إلا في الحالات المرضية، وعندئذ يظهر ما يعرف بباركينسون أو بقية الأمراض الانحلالية الأخرى التي تؤثر بشكل كبير في الذاكرة. لذلك ففي الحالات العادية أي

اللامرضية، فإن المخ يحافظ على ماهيته بتعويض هذه الخلايا التالفة بخلايا بديلة سليمة جديدة مطابقة، وتعويضها لا يأتي إلا من تلك الخلية الجذعية العصبونية، فهي بذلك تعطي خلية مماثلة أو تتمايز لتعطي خلايا جديدة متخصصة، تكسب خبرات حياتية جديدة بالطريقة الأولى نفسها. بيد أن الأثر الجانبي الذي يحدث نتيجة للموت التدريجي للخلايا العصبية، هو ظهور النسيان مع التقدم في العمر. وبالطبع فإن المخ مملوء بوظائف أخرى غير الذاكرة، ولابد لهذه الخلايا أن تعوض، ولا يستطيع فعل ذلك سوى الخلية الأم الجذعية. إذن قد يكون وجود الخلايا الجذعية العصبية في المخ ما هو إلا الماضي الحاضر - لجينات بناء الجهاز العصبي - في مكانه الأخير الوحيد وهو المخ، الذي ذهب ومعه أدواته بعيدا في جمجمة صلدة صلبة منذ وقت طويل، ولا يحتاج ولا ينبغي أن يحتاج إلى غيره أبدا، فكيف يحتاج وهو المايسترو الأول والأخير في الجسد؟ إذن فالخلايا الجذعية العصبية في المخ موجودة للحفاظ على وجود مدد للخلايا العصبية المختلفة التي يحتاج إليها، التي ليس لها أساسا برنامج عامل في الطاقم الوراثي للخلايا الأخرى، فقدت سُكِرَت جينات تكوين خلايا المخ بمجرد هروب الجهاز العصبي من المرحلة الجنينية، ولا نجد الكتالوج الخاص بتصنيعها سوى في مكان واحد في مملكة الجسد كله، وهو بالطبع في البرنامج الوراثي للخلية الجذعية العصبية، وهذه مجرد وجهة نظر تحتمل الخطأ كما تحتمل الصواب.

٢- الخلايا الجذعية العصبية الجنينية Fetal CNS stem cells

وهي الخلايا التي أخذت من أجنة كبيرة نسبيا (من عمر ما بين ٧ إلى ١١ أسبوعا). وفي الواقع فإن الخلايا الجذعية العصبية في الجنين توجد بوفرة في أنسجته، وتكثر تماما في أنسجة المخ، ويتوقف ذلك تماما على مرحلة التنامي الجنيني التي يمر بها الجنين. لذا فالخلية الجذعية العصبونية تلعب دورا مهما في عملية تنامي وتطور أنسجة الكائن الحي. وهذه الخلايا الجذعية العصبية في الجنين لها القدرة الكاملة على إعطاء جميع أنواع خلايا الجهاز العصبي المتخصصة، كالدبقية والعصبونية، كما أنها تكون منتشرة في عدة أماكن من المخ [١٨١ و١٨٢]. ويجدر بنا أن نشير إلى أن عملية تنامي المخ، لا تتوقف فقط على قدرة انقسام وتمايز الخلايا الجذعية



العصبية الجنينية إلى الخلايا المتخصصة التي يحتاجها، ولكن أيضا على عملية الموت المبرمج لخلايا معينة في المخ Apoptosis [١٧٣]، فعملية التنامي هذه تحتاج إلى خلايا تموت وخلايا تحيا في تناسق وتناغم محكم، فكأن كل خلية لها كتاب مكتوب فيه يوم مولدها ويوم مماتها وما بينهما من أيام تكون عاملة فيها.

بيد أن النتائج السابقة توصل إليها العلماء عن طريق التجارب على الفأر، لذا أرادوا الحصول على خلايا الإنسان الجذعية العصبية. فتمكن الباحثون بعد ذلك من الحصول على خلايا إنسان جذعية عصبية جنينية من جنين عمره ١١ أسبوعا، جرى استنباتها وزراعتها في المختبر، وحصلوا منها على خط من الخلايا الجذعية العصبية، التي لها القدرة على إعطاء جميع أنواع الخلايا العصبية المتخصصة - Oligodendrocytes- Astrocytes - Neurons، وقد نجح العلماء في المحافظة على الكرات العصبونية، التي حصلوا عليها من انقسام خلايا جذعية عصبية لإنسان في معاملهم لمدة عامين متتالين. أما جعلها تتمايز فهذا يتوقف على نوع محفزات النمو أو منشطات الانقسام التي يختارونها. وحينما جعلوا هذه الكريات العصبونية، تتمايز بواسطة محفزات نمو خاصة بالجهاز العصبي، كانت النتيجة أنهم حصلوا على:

١ـ ٧٥٪ خلايا نجمية Astrocytes.

٢ ـ ١٣٪ خلايا العصبونات Neurons.

٣ ـ ٢٪ الخلايا القليلة الزوائد Oligodendrocytes.

والنسبة الباقية خلايا غير واضحة الهوية والمظهر. كما يمكن أيضا للخلايا الجذعية العصبونية الجنينية أن تعطي أنواعا أخرى من الخلايا العصبونية، وذلك عند إضافة مواد خاصة إلى المستنبت (١٨٣) مثل:

A- GABAergic.

B- TH - positive

٣ ـ خلايا العرف العصبي الجذعية CNS neural crest stem cell

في الواقع أن خلايا العرف العصبي Neural Crest تختلف عن مفهومنا المعروف للخلية الجذعية، فإذا عدنا إلى تعريف الخلية الجذعية في الفصول الأولى من الكتاب، لوجدنا أنها خلايا لها القدرة على الانقسام وتجديد



نفسها، وأيضا لها القدرة على التمايز إلى جميع أنواع الخلايا المتخصصة التي مصدرها الوريقات الجرثومية الجنسية الثلاث، الإندوديرم والميزوديرم والإيكتوديرم. وفي الحقيقة فإن الخلايا الجذعية للعرف العصبي تنطبق عليها معظم مفردات هذا التعريف، بيد أن شيئا مهما لا يتوافر في هذه الخلايا، وهو غياب الخلايا المتخصصة التي مصدرها طبقة الإندوديرم. ومع ذلك فثمة شيء جعل الباحثين يطلقون عليها خلية جذعية، قد تكون الصفات التي تميزت بها شبيهة بتلك التي في الخلية الجذعية، كقدرتها على تجديد نفسها والتمايز. إلا أنني أعتقد أن شوق الباحثين إلى اكتشاف المزيد من الخلايا الجذعية جعلهم يطلقون هذا الاسم على أي خلية فيها بعض الصفات المماثلة للخلية الجذعية!

والواقع أن خلايا العرف العصبي Neural crest cells جاءت من الخلايا التي تقع على جانبي الأنبوبة العصبية Neural Tube - في أثناء التنامي الجنيني - وذلك قبل أن يلتحم جانباها (ففي حالة تركها مفتوحة ينتج منها عيب خلقي في الجنين يسمى الانشقاق الشوكي Spina bifid، لذلك تستغل خلايا العرف العصبي الفرصة التي يلتحم فيها جانبا هذه الأنبوبة، وتهاجر بعيدا لتكوّن الجهاز العصبي الطرفي، وهي ما كانت لتفعل هذا لولا أنها تمتلك خاصية التمايز إلى خلايا متخصصة [١٨٤ - ١٨٦]. كما أنها تمتلك صفة أخرى وهي أنها تهاجر بكثرة لتكون أنسجة جديدة، معظمها ينشأ من خلايا الميزوديرم والإيكتوديرم، وهي في ذلك تتفوق على الخلايا الجذعية العصبية Neural stem cellsالأخرى التي هجرتها وحركتها محدودتان [١٧٣].

وفي العام ١٩٩٩ أثبت موريسون ج Morrison، S. J. وفريقه البحثي أن خلايا العرف العصبي Neural crest cells لها القدرة على الانقسام، وأثبت ذلك حينما أدخل برومو دي أوكسي يريدين BrdU في الخلايا العرفية العصبية التي عزلها من عصب النَسَا sciatic nerve من القدم الخلفية لجنين فأر وهو في أواخر فترة الحمل، فوجد موريسون أن خلايا العرف العصبي مازالت تنقسم. وحينما نقلها إلى جنين دجاجة Chicken embryo وجد أن هذه الخلايا تتحول أو تتمايز إلى خلايا عصبية متخصصة [١٧٢]. مما يضفي على هذه الخلايا صفة القدرة على التمايز. وكلما كانت هذه الخلايا مأخوذة من الأجنة وهي في مراحل تناميها المبكر كانت ذات حساسية عالية للتمايز [١٨٧].

ثمة سؤال يدور الآن في أذهان العلماء والمتخصصين وغير المتخصصين حول الخلية الجذعية العصبية بأنواعها المختلفة، وهو مادام وجدنا الخلايا التي تنقسم وتتمايز، فهل من الممكن أن يحدث إصلاح ما تلف في جهازنا العصبي؟

إصلاح علل الجهاز العصبي بالخلية الجذعية العصبية

الحكاية بدأت في منتصف التسعينيات، حينما أدرك الباحثون أن هناك بعض المناطق في مخ الإنسان البالغ يمكن أن تعطي خلايا عصبية جديدة، وهذه المناطق التي بالمخ بها الخلايا الجذعية العصبية، التي تشبه تلك التي في جنين ينمو، والتي تكوّن جميع الخلايا المكونة للمخ والحبل الشوكي. وإذا كانت الخلية الجذعية العصبية تعطي الخلايا المكونة للمخ كالعصبونات التي تنقل الإشارة العصبية من وإلى الخلايا العصبونية الأخرى، وكذلك تعطي الخلايا المدعمة لخلايا المخ، وهي الخلايا الدبقية والخلايا قليلة الزوائد والخلايا النجمية، أقول إذا كان الأمر كذلك فإن إحلالها محل الخلايا المعطوبة أو التالفة في الأمراض العصبية الانحلالية Neurodegenerative أمر ممكن! مثل مرض باركينسون، ومرض التصلب الجانبي للعضلات فاقدة التغذية العصبية Amyotrophic Lateral Sclerosis- ALS، ويعرف أيضا باسم مرض لوجيرج - Lou Gehrig's disease، والذي أصاب داهية الفيزياء ستيفن هوكنغ - Stephen Hawking، أو لإصلاح التلف الذي يصيب الحبل الشوكي نتيجة ضربة أو حادثة أو غير ذلك [١٨٨].

عموما فإن هناك استراتيجيتين يتبعهما الباحثون في عملية العلاج:

١ـ بعد الحصول على الخلية الجذعية العصبية غير المتمايزة في المختبر، توجه الخلايا في مستنبتات تحتوي على مكونات غذائية ومحفزات نمو مناسبة، حتى تقف على أبواب عملية التخصص ـ أي لا تتمايز تماما ـ إلى نوع معين من الخلايا العصبية المرغوب في الحصول عليها، ثم تزرع مباشرة في المخ المراد علاج ما به من خلل، إلى أن تأتيها الإشارة الداخلية المناسبة التي تجعلها تكمل عملية التمايز حتى النهاية إلى نوع الخلايا العصبية التي يحتاج إليها المخ.

٢- أخذ الخلايا الجذعية العصبية التي تكون غير متمايزة، أو التي أوشكت على التمايز، ثم تزرع مباشرة في المخ المصاب بتلف أو تآكل في بعض خلاياه، والتي بدورها تنتج من تلفها مواد كيميائية معينة، هذه المواد تكون بمنزلة الإشارات أو محفزات عاملة، تجعل الخلايا الجذعية العصبية المنزرعة تتمايز تماما إلى نوع خلايا الجزء الذي به التلف أو الإصابة نفسه، ثم تحل محل التالف والميت من الخلايا، أي أنها تتخصص طبقا للبيئة التي فيها زرعت ومنها تغذت. وهي بذلك تعمل جنبا إلى جنب مع آليات الإصلاح الذاتي الموجودة بشكل طبيعي في الجسد.

أفضل الخلايا الجذعية في العلاج والإصلاح

هناك العديد من الخلايا الجذعية التي يمكن استخدامها في عملية علاج الكثير من الأمراض العصبية، بيد أن بعض الباحثين يفضل بعضها على البعض الآخر في العلاج، ومن أفضل هذه الخلايا:

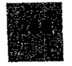
١- الخلايا العصبية الأولية Neural precursor cells:

وهي خلايا متمايزة جزئيا، أي أن طاقمها الوراثي تنقصه خطوة واحدة ليكون بعدها كامل الماهية، وهي مجرد استقباله الإشارة الخاصة بنوع الخلايا العصبية المتخصصة المرغوب فيها.

٢- الخلايا الجذعية الجنينية (وافرة القدرات) Pluripotent Embryonic stem cells:

وهي، كما ذكرنا مرارا وتكرارا، تلك الخلايا التي حصلنا عليها من الجنين في وقت مبكر جدا من عملية التنامي الجنيني، وهي خلايا لديها القدرة على تجديد نفسها، وأيضا التمايز إلى أي نوع من الخلايا في الجسد، كما أنها تتميز ببقائها فترة طويلة جدا في المستنبت من دون أن تتمايز.

ذكر العالمان كير Kerr، D. A وروتستاين العام ٢٠٠١ Rothstein. j بجامعة جون هوبكنز الأمريكية، أنهم تمكنوا وفرقهم البحثية من زراعة الخلايا الجذعية في فأر يعاني التصلب الجانبي للعضلات فاقدة التغذية العصبية Amyotrophic Lateral Sclerosis، مما أدى إلى نتيجة مذهلة، وهي قدرة هذا الفأر على استعادة الحركة، وعلى الرغم من أنها لم تكن قدرة كاملة لكن الفأر استطاع الحركة. ومن المعروف أن التصلب الجانبي للعضلات



مرض عصبي انحلالي يصيب العصبونات الحركية Motor neurons في الحبل الشوكي، المسؤولة بدورها عن السيطرة والتحكم في الحركة. ويبدأ المرض بشلل في عضلات المنطقة الخلفية للفأر وضعف شديد في عضلات الأرجل الخلفية، ومع تقدم المرض يحدث ضعف شديد في العضلات، ثم بعد فترة ينتهي بالشلل وأحيانا بالموت [١٨٨].

كيف استخدم العلماء الخلية الجذعية الجنينية في العلاج؟

قام دكتور كير وفريقه البحثي بإحداث مرض التصلب الجانبي للعضلات فاقدة التغذية العصبية ALS في فأر بواسطة فيروس سندبيس Sindbis virus، وتأكدوا من ظهور المرض بأعراضه المعروفة، كما استخدموا قياسات معينة لتحديد النشاط الكهربي للأعصاب المغذية للعضلات المصابة، كما استعانوا أخيرا بالمجهر لفحص الخلايا التالفة.

استخدم فريق الباحثين الخلايا الجرثومية الجنينية Embryonic germ cells التي جرى عزلها، كما علمنا من قبل، من جنين إنسان من قبل العالم جون جيرهارت وفريقه في العام ١٩٩٨، التي كانت متمايزة بصعوبة إلى خلايا جذعية عصبونية، ثم وضعها في مستنبت مناسب، فانقسمت معطية نسخا مطابقة لها، ثم تقاربت هذه الخلايا فتعارفت أكثر في ما بينها، مكونة بذلك كتلا خلوية تسمى أجساما شبيهة بالأجنة Embryoid bodies، هذه الأجسام بها خلايا وجد الباحثون أنها تتمايز إلى ما يشبه الخلايا العصبونية المتخصصة، حينما أضافوا إليها مواد خاصة محفزة للنمو [٤٩]. ثم حقن كير بعضا من هذه الخلايا في السائل المحيط بالحبل الشوكي في الفئران المشلولة جزئيا، العاجزة عن الحركة نسبيا نتيجة إصابتها بفيروس السندبيس. وبعد ما يقرب من ثلاثة أشهر كان العديد من الفئران المصابة قادرا على الحركة! مما يعد بحق إنجازا مهما وواعدا، أما الفئران التي لم تحقن بتلك الخلايا فما زالت عرجاء تعساء، ذات جذوع مغلولة وأقدام مشلولة، عاجزة عن الحركة وكارهة للحياة.

ولكي يتأكد الباحثون أكثر أن ما فعلوه من فعل الخلية الجذعية العصبية، وليس مصادفة من الطبيعة البيولوجية العجيبة! بحثوا عن الواسمات العصبية الخاصة بالخلايا العصبية الحركية البشرية، كما فحصوا شكل الخلايا تحت الميكروسكوب حتى تبين لهم أنه الحق.

بيد أن العلماء لم يعرفوا ما هذه الآلية التي عملت بها هذه الخلايا في استعادة الحركة، إلا أن البعض فسر ذلك بأن هناك احتمالين:

- إما أن الخلايا المحقونة حول الحبل الشوكي للفأر المصاب هاجرت إلى حيث الموقع المصاب وحلت محل الخلايا التالفة.

- أو أن هذه الخلايا المحقونة في الفأر المصاب أفرزت محفزات نمو وانقسام عملت على الخلايا المصابة، فاستحثتها وبعثت دناها من مرقدها، فانتفضت وتخلصت مما يعلق بها من عوائق، فاخضرت وأينعت وعادت إلى سيرتها الأولى كخلايا عصبية حركية عاملة كما كانت.

الإصلاح الذاتي للمخ بالخلية الجذعية

ما حك ظهرك إلا ظفر إصبعك. هذا ما أراد الباحثون تطبيقه على الخلية الجذعية كي يستخدموها في العلاج، خصوصا علاج أمراض الجهاز العصبي. حيث توجد في المخ آلية خاصة به ومميزة له وهي خاصية آليات الإصلاح Repair Mechanisms، فالخلية الجذعية بدلا من استخدامها لتعويض الخلايا المفقودة أو الإحلال محل التالف منها، فإنها تستخدم في جعل آليات الإصلاح تعمل وتصلح الخلل من ذاتها. وقد يحدث هذا عن طريق إعطاء أدوية معينة تجعل الخلايا الجذعية للمريض تقوم بإصلاح الخلل ذاتيا [١٨٩].

وقد تمكن جيمس فالون J. Fallon وفريقه البحثي في العام ٢٠٠٠ من دراسة أثر بروتين يسمى عامل النمو المحول ـ ألفا أو(TGF- Alfa) Transforming growth factor alfa، الذي يوجد أساسا منذ المراحل المبكرة جدا من تنامي الجنين، وهو بروتين وظيفته تنشيط آليات عمليات الإصلاح الذاتي الموجودة في العديد من الأعضاء كالكبد والجلد والمخ... إلخ.

أراد فالون وفريقه أن يروا تأثير هذا البروتين TGF- alfa على مخ فأر يعاني مرضا عصبيا انحلاليا Degenerative فوجدوا أن جهاز الإصلاح الذاتي لا يعمل كما ينبغي مع الأمراض العصبية الانحلالية، مثل مرض باركينسون في حالة غياب بروتين TGF- alfa، لكنهم حينما أعطوا هذا البروتين بكميات كبيرة جعلت عمليات الإصلاح تعمل بشكل واضح. بيد أن حقن بروتين TGF-alfa في مخ فأر سليم جعل الخلايا الجذعية العصبية



في منطقة ما تحت البطين Subventricular zone تعمل وتنقسم لعدة أيام ثم تختفي تماما، ولكنهم حين حقنوا هذا البروتين في فئران حدث لها تلف في خلايا العصبونات السوداء المخططة Nigro striated neurons نتيجة لتسممها بمادة تسمى ٦ ـ هيدروكسي دوبامين أو ٦- Hydroxydopamine، وهي التي تستخدم في حيوانات التجارب لإحداث ما يشبه مرض باركينسون، وجد فالون بعد عدة أيام من الحقن، أن الخلايا الجذعية العصبية قد جاءت إلى المناطق التالفة، جاءت في شكل موجات مهاجرة، ثم مالبثت هذه الخلايا أن تخصصت إلى خلايا عصبونية تفرز الدوبامين Dopamine neurons. كانت النتائج الإكلينيكية على الفأر طيبة ومبشرة للغاية فقد شفي الفأر، ولم تظهر عليه أي علامات مرضية، ولم يسلك أي سلوك غير طبيعي [١٩٠].

مرض باركينسون نموذجا لاستخدام الخلية الجذعية العصبية في العلاج

هناك صفة مهمة جعلت الباحثين يأخذون مرض باركينسون كنموذج لاستخدام الخلايا الجذعية في علاج الأنسجة التالفة أو المصابة وإعادة بنائها، وهي أن مرض باركينسون يحتاج في علاجه إلى نوع واحد فقط من الخلايا العصبية المتخصصة، كما أن هذا النوع من الخلايا المصابة في مرضى باركينسون يتمركز في جزء واحد فقط من المخ. وهذا عكس إصابات أخرى في الجهاز العصبي، حيث تعددية أنواع الخلايا العصبية المصابة، والتشعب في مواقع الإصابة. فمثلا في إصابات الحبل الشوكي Spinal cord injury تكون نسبة الشفاء محدودة، وذلك لتعدد مواقع الإصابات، وبالتالي تعدد أنواع الخلايا العصبية المتخصصة بها، مما يجعل عملية العلاج الكامل تبدو مستحيلة، لذا فهي من إصابات الجهاز العصبي التي يصعب علاجها علاجا تاما. لكن هناك نسبة شفاء منها تكون جزئية ومحدودة، فالذي يحاول العلماء فعله الآن ـ قدر الإمكان ـ هو تخفيف الإصابة وليس علاجها تماما، كتمكين المريض مثلا من تحريك قدمه قليلا بدلا من عدم تحريكها على الإطلاق، أو الحد من الآلام المبرحة التي تقض مضجعه.

وعودة إلى مرض باركينسون كنموذج سهل العلاج، ومن ثم فهو سهل الدراسة، ولعل أشهر مصاب بهذا المرض هو أسطورة الملاكمة محمد علي كلاي. فهذا المرض العصبي الانحلالي تبدأ أعراضه في الظهور في سن ما بعد الخمسين، حيث يبدأ أول هذه الأعراض بارتعاشة في يد المصاب يصعب السيطرة عليها. فهي تحدث رغما عنه، ويحاول جاهدا أن يتحكم فيها ويسيطر عليها إلا أنه يعجز عن ذلك تماما، وهو ما يخلف في نفس المريض شعورا قاسيا جراء ضعفه وعجزه. ولك أن تتخيل مثلا شعور محمد علي كلاي الذي كان في أيام المجد يرسل يسراه إلى خصمه وهي مركزة ثابتة قوية عمياء، يعرف هو كما تعرف هي هدفها بدقة، باتت اليوم لا يستطيع بها إمساك قدح صغير من الشاي أو مدها بمفتاح نحو باب سيارته، وكأنها حقا إذا حلت أوحلت، وإذا علت أوعلت. ثم بعد ذلك ومع تقدم المرض تزداد الأطراف صلابة، مما يؤدي إلى صعوبة في حركتها، وخصوصا صعوبة في عملية المشي، وصعوبة في المبادرة بالحركات الإرادية.

وقد عزا المتخصصون مرض باركينسون إلى موت الخلايا العصبونية Neuronsالتي تربط بين جزأين في المخ هماSubstantia nigra & striatum ، حيث تفرز الخلايا العصبونية مادة الدوبامين - وهي مادة كيميائية ناقلة - من الجزء الأول إلى حيث الخلايا العصبونية في الجزء الثاني. وأهم وظائف الدوبامين هي عملية تنظيم الأعصاب المغذية للعضلات التي تتحكم في حركة الجسد. لذا فإن موت خلايا العصبونات يؤدي إلى فقدان السيطرة على حركة الجسد، وبالتالي صعوبة في الحركة، ومن ثم ظهور أعراض مرض باركينسون. لكن أسباب موت الخلايا العصبونية غير معروفة حتى الآن بالتحديد - على الأقل في وقت كتابة هذه الأسطر.

طرق علاج مرض باركينسون بالخلايا الجذعية

عرفنا أعلاه أن هناك استراتيجيتين لاستخدام الخلايا الجذعية في العلاج بشكل عام. وفي حالة مرض باركينسون، وبعد الحصول على الخلية الجذعية المناسبة وغير المتمايزة في المختبر، فهي إما أن توجه هذه الخلايا الجذعية لكي تتمايز إلى خلايا العصبونات المرغوب فيها والمنتجة لمادة الدوبامين، وذلك بتوفير العوامل الخاصة المغذية والمحفزة Trophic factors



للتمايز، وكذلك توفير الوسط المناسب لنموها. وفي حالة مرض باركينسون يجب أن نجعل هذه الخلايا الجذعية تتمايز بشكل غير كامل في المستنبت، ثم تنقل إلى مخ المريض لتستكمل داخله ـ متأثرة بالبيئة الحقيقية للخلايا ـ نموها وتمايزها التام إلى خلايا عصبونية تفرز الدوبامين. وإما توضع أو تزرع Implantation ـ هذه الخلايا الجذعية غير المتخصصة ـ مباشرة في مخ المريض وفي المكان الصحيح، ما يجعلها تتأثر بالبيئة الجديدة التي زرعت بها، فتأكل ما يأكلون وتشرب ما يشربون وتستقبل ما يستقبلون من إشارات ومن مواد كيميائية وغيرها، مما يجعلها تعيش عيشة أهل البيئة الجديدة، فلا تملك إلا أن تحاكيهم، فتحبهم ويحبونها، ثم تصبح عندئذ مثلهم في كل شيء، وعندئذ فقط تتمايز إلى خلايا العصبونات المفرزة للدوبامين.

إن الحصول على الخلية الجذعية المناسبة هو ما يشغل بحق بال الباحثين ويسهد ليلهم ويقلق نهارهم، وكما ذكرنا من قبل فإن خلايا المريض نفسه هي خير وسيلة للتغلب على مشاكل المناعة وغير المناعة. بيد أن الباحثين يتطلعون إلى أفضل الخلايا الجذعية التي تعطيهم ما يصبون إليه، حتى لو لم تكن من خلايا المريض نفسه، وأمثلة هذه الخلايا:

١ - الخلايا الجذعية العصبية البالغة Adult neural stem cells:

وهي الخلايا العصبية البالغة المأخوذة من الإنسان أو الحيوان. التي وجد ويس ورينولدز Reynolds، B.A. Weiss S – بطب جامعة البرتا بكندا ـ أنها لا تنمو في المختبر بالكفاءة المرجوة منها من دون التدخل لتغيير برمجتها، حتى تعود خلية صغيرة تشبه نفسها حينما كانت في المراحل المبكرة الأولى من التنامي الجيني. ولكي يحدث ذلك تدخلا بإجراء تحويرات في برنامجها الوراثي، فأضافا جينا معينا لا يعمل إلا في مراحل التنامي الجنيني المبكر، وبالتالي أمكنهما تحويلها إلى خلايا عصبونية تفرز الدوبامين فقط [١٨٢].

٢ - الخلايا الجذعية الجنينية Embryonic stem cell:

والتي أخذت من خلايا الكتلة الخلوية الداخلية للتوتية في الفأر. ثم استنبتت في المختبر ـ تحت ظروف معينة مناسبة ـ حتى أعطت الخلايا الجذعية الجنينية، وهي حينئذ تكون محتفظة بقدرتها على التمايز والتخصص إلى نوع الخلايا المرغوب فيه، ومنها بالطبع خلايا العصبونات المفرزة للدوبامين. لكن الخوف ينبع من حدوث أخطاء بعد زراعة هذه الخلايا

في المخ، وتتحول هذه الخلايا الجذعية المنزرعة إلى خلايا غير الخلايا العصبية المرجوة، مثل خلايا كبدية أو عظمية، أو قد تتحول إلى تكتلات سرطانية مثل Teratomas! لكن الدكتور توماس أوكارما Thomas Okarma في شركة جيرون للتكنولوجيا الحيوية، ذكر أنه وفريقه البحثي تمكنوا من توجيه الخلايا الجذعية الجنينية البشرية إلى خلايا عصبية ناضجة، من بينها تلك الخلايا العصبونية التي تفرز الدوبامين، وذلك في المختبر، ثم زرعوها في فأر مصاب بمرض باركينسون Parkinson's disease، ولاحظوا وجود تحسن ملحوظ، وهو ما أقره آخرون من الباحثين [١٩١].

٣ ـ الخلايا الجذعية من دم الحبل السري Umbilical cord stem cells:

وهي خلايا جذعية بالغة مكونة للدم، وتوجد بوفرة في دم الحبل السري، ويمكن أيضا تحويلها في المختبر ـ بالطرق السابق شرحها ـ إلى خلايا عصبية متخصصة [١٩٢].

٤- الخلايا الجذعية البشرية من نقي العظام Human stem cell of bone marrow:

يحتوي نقي العظام على العديد من الخلايا الجذعية:

- الخلايا الجذعية المنشئة للدم HSCs (١/ ١٠ ـ ١٥ألف خلية).
- الخلايا الستروما الجذعية Stromal stem cell.
- خلايا الستروما المكونة للعظام والغضاريف والأنسجة الضامة الليفية.
- خلايا اللحمية أو الميزنكيمال الجذعية Mesenchymal stem cells.
- الخلايا الأولية المبطنة لجدر الأوعية الدموية Precursor endothelial cells.
- خلايا الدم الأولية Precursor blood cells.
- خلايا دم حمراء وبيضاء ناضجة.

والذي يهمنا في هذا المقام هو الخلايا الجذعية المنشئة للدم و خلايا الستروما الجذعية، حيث يمكن تحويل أي منهما إلى خلايا عصبية متخصصة تنتج الدوبامين. كما تمكن بعض الباحثين من تحويل خلايا اللحمية أو الميزنكيمال الجذعية البالغة إلى خلايا عصبونية [١٩٣-١٩٤].

٥- خلايا أنسجة المخ الجنينية Fetal brain tissue Transplants:

وتبدأ القصة في العام ١٩٨٠، حين قام جراحو المخ والأعصاب في المكسيك بمحاولات بكر لنقل خلايا الكرومافين Chromaffin المنتجة للدوبامين من الغدة الكظرية Adrenal gland لمريض باركينسون إلى المنطقة



السوداء المخددة Nigra- striatal area في مخ المريض نفسه، وكانت المفاجأة أن المريض والمرضى الآخرين تحسنت أحوالهم بشكل ملحوظ. لكن التجربة عينها في الولايات المتحدة الأمريكية لم تحظ بهذا النجاح الذي حققه علماء المكسيك! فقد جاءت النتائج متواضعة، وشوهد تحسن بسيط لم يلبث أن اختفى بعد عام من عملية النقل والزراعة. زد على ذلك أنها جراحة منهكة للمريض، فأنت تفتح في مكانين خطيرين أحدهما عند الكلية والآخر في المخ، الأمر الذي يشكل خطورة حقيقية على حياة مريض باركينسون العجوز الذي تعدي الخمسين من العمر (١٩٥).

ومن قبل أراد باحثون آخرون أن يحصلوا على الخلايا العصبونية المنتجة للدوبامين من مكانها الحقيقي وهو المخ. حين نقل باحث يدعي لارس اولسين Lars Olsen وفريقه البحثي في بداية السبعينيات من القرن العشرين، أنسجة صغيرة نامية (أي غير مكتملة النمو أو النضج) بها خلايا العصبونات المفرزة للدوبامين من مخ جنين فأر إلى الحجرة الأمامية لعين فأر آخر بالغ، فوجدوا أن هذه الخلايا تواصل نموها ونضجها حتى النهاية، أي حتى تصبح خلايا عصبونية ناضجة كاملة منتجة للدوبامين. والتجربة نفسها أجريت بعد حوالي عشر سنوات، لكن على القردة المصابة بمرض باركينسون، حين نقلوا تلك الأنسجة للأجنة الصغيرة إلى المناطق المصابة في أمخاخها فوجدوا أن أعراض المرض قد خفت، الأمر الذي أغرى باحثين آخرين فاختاروا أنسجة من مخ جنين أجهض اختياريا في عمر ٧ إلى ٩ أسابيع وزرعت في مخ مرضى باركينسون، فحصلوا على نتائج مشجعة وطيبة لا بأس بها كبداية لعلاج مرض خطير مثل باركينسون (١٩٦).

٦ ـ خلايا عصبية من مخ أجنة الخنزير Brain neural cells of fetal pig:

استخدم الباحثون في شركتين خاصتين للتكنولوجيا الحيوية (شركة جينزايم Genzyme وشركة دياكراين Diacrine الأمريكيتان) الخلايا العصبية من جنين خنزير، وزرعوها في مرضى باركينسون، الذين ـ رغم مرور ١٨ شهرا على إجراء الجراحة لهم ـ لم يظهر عليهم أي تحسن ملحوظ، رغم نمو الخلايا وبقائها على قيد الحياة (١٩٧ و١٩٨).

ورغم كل هذه الأنواع من الخلايا الجذعية وغيرها، فإن الباحثين عن الشفاء الناجع من مرض باركينسون، لم يستقر لهم رأي على أي من تلك الخلايا يمكن أن تُعطي خلايا عصبونية تفرز الدوبامين، وذلك لأن خلايا

العصبونات التي كانوا يحصلون عليها كانت دائما ينقصها شيء ما عن الخلايا العصبونية الأصلية أو التي توجد في المخ، كعدم وضوحها أو تمايزها وتخصصها تخصصا تاما مثلا، أو لقلة في كفاءتها الإفرازية... وهكذا.

الحل في فهم عمل جينات التنامي الجنيني

تمكن الدكتور رون ماكاي Ron McKay، بمعهد الصحة العامة الإفريقي، ومساعدوه من جعل الخلايا الجذعية الجنينية للفأر تتمايز إلى خلايا عصبونية واضحة تفرز دوبامين، وذلك حين غَيَّر من الظروف الخاصة بنمو الخلايا في فترات التنامي الجنيني المبكر، مقلدا بذلك الظروف الطبيعية المحيطة بتلك الخلايا أيام زمان في باكورة حياتها الجنينية الأولى. والواقع أن مكاي ضبط - في المختبر - عملية التعبير الجيني كما في بيئتها الطبيعية وأوقاتها الحقيقية، فاليوم هذا الجين يعمل ويعبر عنه تماما، وغدا الجين نفسه لا يعمل وطُلسمت معالمه ومُحي أثره، والمحصلة هي الإمساك بخلايا العصبونات التي تنتج الدوبامين، إنها منظومة رقمية من عَلِمَها وفهمها صنع منها وبها ما يشاء. ثم نمّاها مكاي في المختبر وحصل على أعداد كبيرة منها، ثم استخدمها في تخفيف أو علاج مرض باركينسون، الذي نقله إلى فئران التجارب [١٩٩].

الخلية الجذعية وإصابات الحبل الشوكي

من بين الإصابات التي تصيب الحبل الشوكي تلك التي تؤثر في الأطراف المحورية Axons للخلايا العصبية التي تفقدها الغلاف الدهني Myelin sheath المحيط بها، مما يؤثر في عمليه نقل الرسالة العصبية بين الخلايا. وهذا الغلاف الدهني يفرز بواسطة الخلايا عديمة الزوائد Oligodendrocytes في الجهاز العصبي المركزي، وبواسطة خلايا شوان Schwann cells في الجهاز العصبي الطرفي. لذلك حقن كل من لايو Liu، S في العام ٢٠٠٠، وريزمان Raisman، G. وزملاؤه في العام ٢٠٠١ خلايا Oligodendrocytes المتمايزة من خلايا جذعية جنينية لفأر سليم بالطبع، بحقنها في فأر آخر مصاب بتعري الحبل الشوكي من الطبقة الدهنية المحيطة به، فوجدوا حدوث تحسن ملحوظ في هذه الفئران، وأنها بدأت



تستخدم أقدامها الخلفية مرة ثانية، وإن كان بشكل محدود، إلا أن الباحثين لم يدركوا تماما الآلية التي عملت بها هذه الخلايا [٢٠٠]. وفي العام ٢٠٠٥ نشرت مجلة الأسبوع The Week في عددها الصادر في ٧ أكتوبر، أن روبرت هوفمان Robert Hoffman وفريقه في سان ديغو بجامعة كاليفورنيا، حقنوا خلايا جذعية - أُخذت من جنين بشري مجهض - في فأر مصاب بشلل، ما أدى إلى مقدرة الفأر على استعادة الحركة والسير بعد أربعة شهور فقط. وحين شرَّح الباحثون الفأر المعافى وجدوا أن الخلايا الجذعية لم تتحول فقط إلى خلايا عصبونية، لكنها أيضا أعطت خلايا الغلاف الدهني، وهي كما نعرف طبقة من الخلايا التي من خلالها تتصل الألياف العصبية بالمخ. وفي تجربة رائعة دلت على مفاجآت البيولوجيا المدهشة والمثيرة، واصل روبرت هوفمان تجاربه المثمرة، حيث تمكن في نوفمبر من العام ٢٠٠٥ من الحصول على خلايا عصبونية من الخلية الجذعية البالغة لجراب الشعرة Hair follicle stem cells، ما شجع الفريق البحثي على إمكان الحصول منها أيضا على خلايا شوان Schwann cells، وهي أحد أنواع الخلايا الدبقية المحيطة بمحور العصب. وبناء محور العصب بخلايا شوان، معناه إمكان إصلاح الثغرات في الأعصاب الطرفية التالفة. وهذا ما تم بالفعل حين زرعوا هذه الخلايا في فأر يعاني تلفا في عصب النَسَا، وكانت النتيجة مذهلة، إذ استطاع الفأر أن يستعيد المقدرة على المشي مرة ثانية [٢٠١].

وإذا كان الأمر يبدو مبشرا نوعا ما بعودة الحركة لمريض لديه شلل خفيف في قدمه، أو يعاني الآما معينة في المثانة - على سبيل المثال - يريد تخفيفها أو أي مرض عصبي خفيف، فإن الأمر يختلف بشكل عام ولا يبدو مبشرا في حالات الإصابات الشديدة والخطيرة للحبل الشوكي. فعملية نقل الرسائل العصبية بينه وبين المخ - الجهاز العصبي المركزي - عملية تلزمها خلايا عصبونية وغيرها من العديد من الخلايا العصبية الأخرى عالية التخصص، كي تسير في دقة وتناسق متقن ومحكم وموقوت. كما أن عملية إعادة بناء هذه الخلايا وجعلها تتصل بمواقع عملها وعودتها إلى وظيفتها كما كانت من قبل، عملية تكاد تكون صعبة للغاية. فهي عملية تبدو عكس قوانين الطبيعة (الزمن)، لأنها ترغب في السير - بحكم رغبتها في الحياة - مع قوانين البيولوجيا وفي اتجاهها، وقد يكون هذا هو سر المشكلة من جذورها، حيث إن

البقاء يسير ضد الفناء والعكس صحيح، فكلاهما يتصارعان. فقوانين الرغبة في البقاء - إن جاز أن نسميها كذلك - تجعل كل شيء في الخلية يعمل لأجل هدف واحد فقط هو أن تبقى الخلية على قيد الحياة، بيد أن الطبيعة تأبى إلا أن تطاع قوانينها أولا، فيجب أن تكون لها الكلمة العليا من قبل ومن بعد. لكن الحقيقة أن البيولوجيا ما هي إلا الابن الشرعي لقوانين الطبيعة، فحين تكون أسلحة الرغبة في البقاء في الخلية الجذعية معتمدة أساسا في عملها على قوانين الطبيعة داخلها - وبالفعل تنجح في ذلك - فمعنى هذا النجاح أن الطبيعة تحوي في طياتها البيولوجيا، حتى لو بديا متضاربين! وما مميزات الخلية الجذعية إلا نوع من التغلب على الطبيعة بالطبيعة ذاتها، وإن بدا ذلك في صورة أخرى. فالهدم دائما سهل (جرح أو تلف في حادثة)، أما البناء المنظم المدهش لخلايا الجسد فهو أمر معقد للغاية من دون أدنى شك، ويأخذ وقتا طويلا. فلم يحتمل الجسد أن يترك نفسه هكذا فريسة أمام سلاح الزمن الجبار، فتحايل عليه بشيء لا يخطر على بال الطبيعة أبدا، تحايل عليه ببرنامج كلمة ذكاء لا تفيه حقه، لكن دعنا نسلبه حقه ونسميه ذكاء، هذا الذكاء في واقع الأمر جاء من البيئة نفسها، ولما كانت البيئة شاسعة ومتغيرة وذات أسلحة لا تعد ولا تحصى، لذا فقد جاءت الخلية الجذعية ببرنامج مدهش هو في الحقيقة معجز إعجاز الخلق المتنوع ذاته. والخلية الجذعية ردت على الطبيعة الهدامة بالبناء، وعلى رأس هذا البناء بالطبع بناء الخلايا العصبية والجهاز العصبي، فجزء صغير منه يحتاج إلى ملايين الوصلات والتوصيلات كي يؤدي وظيفة ما. لذا فإن علاج مرض باركينسون بالخلية الجذعية يكون أمرا أسهل كثيرا من علاج إصابات الحبل الشوكيSpinal cord injury، وذلك كما عللنا من قبل، وهو أن التعدد في أنواع الخلايا العصبية المصابة أو المدمرة، سواء عقب حادث أو مرض ما، والتشعب في مواقع الإصابة في الحبل الشوكي يفرضان بدورهما تعددا في طريقة العلاج، التي في حد ذاتها عملية ليست بسيطة، ما يجعل نسبة الشفاء محدودة، وعملية العلاج الكامل تبدو مستحيلة. لكن هذه الاستحالة نتيجة لجهلنا، وسوف تزول مع فهمنا لبرنامج الخلية الجذعية، فهذه التعددية في الخلايا المصابة لها تصميم في برنامج الخلية الجذعية، والحل سوف يكون قريبا ما دمنا في أسرارها نبحث وفي برنامجها نغوص.

وتمر الأيام، ويتخللها تقدم مطرد في اكتشافات أسرار جديدة في عالم الخلية الجذعية وتحديث طرق استخدامها في العلاج، ففي ٢٥ نوفمبر من العام ٢٠٠٤ تمكن باحثون كوريون جنوبيون في الجامعة الكاثولوكية وجامعة شوزن وبنك سول لدم الحبل السري ـ بقيادة كانغ سون Kang Kyung-sun ـ تمكنوا من زراعة خلايا جذعية بالغة Multipotent adult stem cell من دم الحبل السري في الحبل الشوكي لمريضة مشلولة قعيدة الفراش منذ تسعة عشر عاما نتيجة لإصابتها في الحبل الشوكي، وكانت النتيجة مدهشة حين استطاعت المريضة ذات الأعوام الـ ٣٧ غير مصدقة ـ وقد نُزعت الأغلال الثقيلة من فوق أرجلها ـ استعادة قدرتها على الحركة والسير بمفردها من دون الاستعانة بأي أحد. ولقد تم ذلك بنجاح من دون عرقلة من لفظ مناعي للخلايا الجذعية البالغة الدخيلة، وذلك لأن الخلايا الجذعية البالغة الآتية من دم الحبل السري ـ كما قال أحد أفراد فريق العمل، الدكتور هون هان Hoon Han ـ ما زالت صغيرة وغير ناضجة Immature، وهو ما يخدع الجهاز المناعي. وفي ١٨ ابريل من العام ٢٠٠٥ أعطوا المريضة الجرعة الثانية من العلاج وقد استمرت عملية التشافي في اطراد وخرجوا بهذه النتائج المهمة، التي نشرت في مجلة الخلايا الجذعية [٢٠٢].

ثم جاء الدكتور سو زانغ Su-Chun Zhang بجامعة ويسكنسون ـ ماديسون الأمريكية وحول الخلايا الجذعية الجنينية البشرية إلى خلايا جذعية عصبية، ثم حول الأخيرة إلى خلايا عصبونية حركية Motor neurons تقريبا، وحولها بدورها إلى خلايا عصبونية حركية شوكية spinal motor neuron cells ـ وهي كما علمنا من قبل ـ الخلايا المسؤولة عن نقل الرسائل من المخ إلى الحبل الشوكي عن طريق التغيرات التي تنتج من النشاط الكهربي لتلك الخلايا [٢٠٣]. ومن المعروف أن تحويل خلايا الجذع الجنينية إلى خلايا عصبونية حركية ـ وهي أهم خلايا في الجهاز العصبي ـ عملية ليست سهلة، وكم أرهقت العلماء لوقت طويل في البحث والدراسة. وكما ذكر سو شن أنك تحتاج أن تُعلِم خلايا الجنين الجذعية كيف تتغير من خطوة إلى أخرى، حيث لكل خطوة معنى ومغزى، ولكل أيضا حالات مختلفة وأوقات معينة محددة ومحدودة للظهور، فهي لا تلبثُ أن تختفي بعيدا في زمن النسيان، وتصبح ماضيا كان، فعليك ألا تمرر لحظة المراقبة من دون انتباه، راقبها كما يراقب

الصقر حدأته، فعندئذ تستطيع أن تمسك بخليتك المفضلة بمجرد بزوغ شمس طورها من مهدها . وإذا ثبتت مقدرة الخلايا العصبونية الحركية الشوكية الجديدة على الاتصال والتشعب وإقامة وصلات وعلاقات مع الخلايا المجاورة والمنزرعة بينها، فإن علاج إصابات وأمراض الحبل الشوكي الخطيرة، وكذا مرض الحثل العضلي وغيرها، سوف يتم في سهولة وفي وقت قصير جدا .

وأيا كان الوضع، فإن الباحثين في هذا المجال لديهم أمل كبير ومتفائلون بالوصول إلى علاج لأمراض وإصابات الجهاز العصبي باستخدام الخلية الجذعية في المستقبل القريب.



16

الخلية الجذعية واستعادة نور البصر المفقود

من دون شك هناك جديد كل يوم في طب العيون، ومحاولات علماء العيون الدائبة في إيجاد حل لفاقدي البصر لا تتوقف. وكان معظم تركيز الباحثين منصبا على بدائل تكنولوجية تعمل بالكمبيوتر أو ما يشبه الكاميرا لتعويض الرؤية، وهي حلول جامدة جمود مكوناتها!

لكن اليوم ظهرت في الأفق القريب الخلية الجذعية. وهرع باحثو العيون يسألون: هل لها في إصلاح عيوب العيون؟ وكانت مفاجأة حين علموا أنها تعيد البصر المفقود، فلنعرف كيف لهذه الخلية القدرة على إصلاح العيون ونفاذ النور إليها مرة أخرى.

ولكي نعرف كيف تستخدم الخلية الجذعية في علاج بعض عيوب الإبصار يجب أولا أن نتعرف على تشريح العين كما نراها في (الشكل ١٥).

«ما أبشع الظلام»

المؤلف

مشيمة العين
الشبكية (بها خلايا جذعية)
القزحية (بها خلايا جذعية)
تجويف العين
نقرة
العدسة
القرنية
(خلايا جذعية)
الجسم الهدبي ciliary body (به خلايا جذعية)
العصب البصري

الشكل (١٥) يبين تركيب أهم أجزاء العين

الخلية الجذعية وعلاج الشبكية

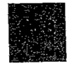
الأساس الجنيني لشبكية العين هو الأنبوبة العصبية Neural tube، وخلايا الشبكية - التي يبلغ عددها في العين مليون ونصف مليون خلية متخصصة - تأتي من خلايا أولية تشبه تلك التي تعطي خلايا العصبونات والخلايا الدبقية في المخ. بعد ذلك تأتي خلايا الشبكية من الخلايا الجذعية العصبية والجذعية الدبقية Neural/ glial stem cell في المنطقة الجرثومية في الشبكية. وقد بينت الأبحاث في موضوع

تجديد نسيج الشبكية، أن هناك خلايا تعرف بالخلايا الشبكية الجذعية Retinal stem cells - التي يبلغ عددها عشرة آلاف خلية في كل عين - تمد الشبكية بخلايا متخصصة في حالات حدوث تلف بها، ويكون مصدرها من النسيج الظهاري الصبغي للشبكية Retinal pigmented epithelium أو من خلايا مولار الدبقية Muller glial cells ويقال إنه ليس هناك دليل على وجود الخلايا الجذعية العصبية في شبكية البالغين، بدليل أن الشبكية في الشخص البالغ ليس لديها القدرة على تجديد ما يتلف منها. لكن البعض يتوقع وجودها ولكن عند الطلب، حيث تأتي من خلايا النسيج الظهاري للشبكية، أو من خلايا الشبكية الجرثومية (٢٠٤). وفي العام ٢٠٠٠ وعلى أيدي باحثين في جامعة نبراسكا الأمريكية اكتُشفت خلايا عصبونية جرثومية Neural progenitors في شبكية أجنة الثدييات، تمتلك نفس خصائص الخلية الجذعية في المختبر. وقد وجدوها - تحديدا - في الأجسام الهدبية الصبغية Pigmented ciliary bodies كما أنها في المختبر تتمايز إلى خلايا العصبونات والخلايا الدبقية. والاهم من ذلك وجدوا أنها تعطي جميع خلايا الشبكية في المختبر (٢٠٥). ومن سيدة خلايا الجسم الجذعية وهي الخلية الجذعية الجنينية، حصل باحثون على الخلايا العصبونية الجرثومية أو الأولية، والتي في برنامجها الوراثي جينات مسؤولة عن إنتاج عوامل تنظيمية خاصة بعملية تنامي وتمايز خلايا الشبكية إلى خلايا متخصصة مثل الخلايا المستقبلة للضوء Photoreceptors، مما مكن الباحثين من الحصول على الخلايا المستقبلة للضوء في المختبر من خلايا الشبكية. لذا فإن الخلايا الجذعية الجنينية بتحويلها إلى الخلايا العصبونية الأولية، تعد مصدرا ممتازا لخلايا الشبكية المتخصصة، والتي نحتاج إليها في علاج أمراض الانحلالية بالشبكية Retinal degenerative (٢٠٦ و٢٠٧) ومنها أيضا، واقصد من الخلايا الجذعية الجنينية لفأر، استطاع ماير اس Meyer J. S وفريقه البحثي علاج مرض انحلال الشبكية الوراثي Hereditary retinal degeneration، وهو يصيب فردا واحدا من بين ٣٥٠٠ شخص، وهو مرض وراثي مركب من مجموعة أمراض، منها موت خلايا الشبكية العصبية موتا مبرمجا،

ومنها ضمور في الدورة الدموية للشبكية، ومضاعفات ثانوية من جراء ذلك. حيث حُوِّلت الخلايا الجذعية الجنينية إلى خلايا عصبونية ودبقية وخلايا عصبونية جرثومية، والجميع منها خلايا كاملة التمايز ومنها أيضا خلايا غير كاملة التمايز. وحين زرعت داخل عين الفأر المريض ـ ويفضل زراعة الخلايا جزئية التمايز لترك فرصة للمسات الأخيرة للبيئة الخلوية ـ وجدوا أنها تمايزت إلى نوع خلايا الشبكة العصبونية لتعويض الخلايا المصابة، وهو ما يعد حقا فتحا علاجيا مهما للغاية في علاج أمراض العيون المستعصية [٢٠٨] وقد عولج المرض نفسه بواسطة Otani A ومساعديه ولكن بخلايا جذعية من نقي العظام.

وقد تمكن علماء روس في مارس ٢٠٠٥ من علاج تلف الشبكية في الأرانب ـ كانوا قد أحدثوه بالليزر ـ مما مكن الأرانب من الرؤية بعد ذلك، وذلك بزراعة خلايا جذعية جنينية في أكثر من مكان في الأنسجة التالفة.والشيء نفسه قام به علماء كوريون جنوبيون حين تمكنوا من علاج التهابات الشبكية بخلايا جذعية من الحبل السري [٢٠٩]. وفي أبريل ٢٠٠٣ أكد مجموعة من الباحثين أن وجود الجروح في الشبكية يشجع عملية قبول واندماج الخلايا المنزرعة في نسيج الشبكية، فحين زرعوا الخلايا الجذعية لعدسة العين Ocular stem cell والخلايا الجرثومية ـ التي كانوا قد حصلوا عليها من الشبكية ومن النسيج الظهاري الهدبي ـ وزرعوها في الشبكية المصابة لفئران، وجدوا أن معظم الخلايا المنزرعة تجمعت فقط في المنطقة المصابة من الشبكية دون السليمة، كما وجدوا أنها قد تمايزت إلى خلايا متخصصة مطابقة لخلايا المنطقة المصابة من الشبكية الداخلية. وهكذا ودائما تلعب البيئة الخلوية التي زرعت فيها الخلايا دورا في توجيه الخلايا الجذعية والجرثومية المنزرعة إلى التخصص في أعلى درجاته، وذلك طبقا لوجودها فيه وليس طبقا لما كانت عليه قبل الزراعة [٢١٠]. إنها البيئة التي تستحق الجينوم الذي تريده والذي بدوره يحمل برامج صالحة لكل البيئات.

وفي العام ٢٠٠٣ نجح الباحثون في زراعة خلايا جذعية قرنية Corneal stem cell من قرنية أجنة مجهضة، أخذت منها الخلايا واستنبتت في المختبر في مستنبتات خاصة، حتى كونت طبقات رقيقة من خلايا جذعية



كاملة القدرات Totipotent stem cells، ثم نقلت هذه الطبقات إلى عين بها تلف - أذهب منها الرؤية - مما أدى إلى إعادة عملية إصلاح التلف، ثم تم بعد ذلك تمكن المريض من الرؤية مرة أخرى.

والحقيقة أن الأماكن التي بها خلايا جذعية في العين كثيرة، فقد وجد باحثون من اليابان أن خلايا النسيج الظهاري الصبغي للحدقة Iris pigment epithelial (IPE) تتحول في المختبر إلى كريات Spheres تحتوي على خلايا جرثومية شبكية تتحول بدورها بواسطة العوامل المناسبة إلى خلايا الشبكية المتخصصة، وهو ما يثبت أن النسيج الظهاري الصبغي للحدقة يعد مصدرا للخلايا الجذعية الشبكية (٢١١).

وها هي الخلية الجذعية من جراب الشعرة Hair follicle stem cell تواصل الإغداق بكرمها على الجميع من المرضى والمصابين، فقد تمكن الباحثون من تحويلها في المختبر إلى الخلايا العصبونية الجرثومية، وها هي تتحول إلى خلايا شبكية العين كي تعيد لفاقدي البصر نورهم المسلوب (٢١٢). وهكذا فمن شعرة واحدة منا نستطيع أن نرى!

وفي يونيو من العام ٢٠٠٥ تمكن الدكتور شيراز دايا Sheraz Daya في مستشفى الملكة فيكتوريا في المملكة المتحدة من علاج أربعين مريضا من فاقدي البصر، حين حصل على خلايا جذعية بالغة من المريض نفسه أو من قريب له، ثم استخدم الطريقة نفسها الموصوفة سابقا، وتم لهم جميعا رؤية النور مرة أخرى. ومما يجدر ذكره أن نسبة نجاح هذه الطريقة ما زالت منخفضة، فهي تصل إلى ٢٠-٧٠٪ ، أي أنها ما زالت في طور التجريب وتحتاج إلى مجهودات كثيرة مكثفة في البحث والتجريب الدائم حتى نصل إلى طرق مرضية سليمة آمنة ومعتمدة.

ومن هذا الاستعراض العام لاستخدام الخلية الجذعية في إصلاح أمراض العيون التي كانت مستعصية، نستطيع ان نستشرف الشكل العام لغدنا الواعد الأكثر نورا والأجمل بريقا بفضل الخلية الجذعية المعجزة.



17

الخلية الجذعية والسرطان

السرطان مرض خطير وغالبا مميت، وهو السبب الذي جعل مجرد ذكر اسمه يبعث الفزع في النفس والقشعريرة في الجسد، حتى أن البعض ليستثقل ذكر اسمه مباشرة ويدعوه مواربة «الخبيث» أو «الذي لا يسمى»! فذكره يجعل الإنسان يجفل من مفاجآت الحياة، ومن ضربات أسواط القدر الموجعة!

والسرطان ينتج حين تختل موازين الخلية، فالخلية التي لطالما تفاخرنا بها وبعملها المحكم من خلال منظومة الجينات فيها، ها هي تفقد صوابها وتصبح كالأسد الهائج الذي يتخبط يمنة ويسرة من جرح غائرٍ غادرٍ أصابه في مقتل لم يكن يتوقعه أبدا، والذي يكون غالبا قد جاء منها فيها! والخلية المسرطنة وهي في سكرات الموت تروح تبعث وتنثر الشر منها إلى أماكن في الجسد بعيدة عنها كل البعد، وكأنها تنتقم من أولئك الذين طالما تعاونت معهم من قبل، وضحت من أجلهم في أوقات كثيرة لكنهم تركوها الآن

«الخلية الجذعية عموما... استطاعت عبر التاريخ التطوري الطويل أن تتفنن في كيفية الاختفاء والحفاظ على نفسها من أي أذى»
المؤلف

وهي في أمس الحاجة إليهم، فليذوقوا إذن مما ذاقت هي، وليتجرعوا مما تجرعت، لعلهم يتعذبون مثلها أو لعلهم يشاركونها المعاناة والألم، ولعلهم بذلك يخففون عنها بعضا مما تعانيه!

ماذا حدث للخلية بالضبط؟ ولمَ تغير حالها من نظام محكم داخلها ومن تعاون صارم مع غيرها إلى فوضى شديدة مزعجة ونفور من الآخرين؟!

والموضوع باختصار أن الخلايا اكتسبت بالفطرة الانتخابية والتطورية حب الانقسام والتكاثر منذ بلايين السنين. فكما رأينا في الفصل الأول عن أصل الوجود والخلية الأولى، كيف أن الخلايا البدائية بسيطة التركيب اتحد بعضها مع البعض الآخر حين أدركت أن بقاءها ووجودها يكونان في هذا الاتحاد. وحين وجدت نفسها تتعرض لمشقة فائقة في البقاء، اتحدت مع ما يشبهها وراثيا واتفقوا على توكيل خلايا معينة في القيام بالانقسام والتكاثر للحفاظ على النوع، ومن هنا كانت الخلايا الجنسية الأولية، وكان الحيمن والبويضة. فهذه الخلايا خلقت وزودت ببرنامج وراثي خاص لكي تنقسم دائما، ملبية بذلك نداء الجينوم السرمدي للانقسام، الانقسام الذي يبقيه خالدا ويُمرره عبر الأجساد من جيل إلى جيل. بيد أنه ليست خلايا الجنس فقط هي المزودة ببرنامج انقسامي نشط، لكن الخلايا الجسدية أيضا بها برنامج انقسامي وإن كان أقل نشاطا بكثير من البرنامج الخاص بالحيمن والبويضة. وكما هو معروف إن هناك خلايا جسدية تموت كل يوم، وفي الوقت نفسه، لابد وحتما أن تكون هناك خلايا تحل محلها، ولا يحدث ذلك من دون وجود آلة جينية للانقسام. وفي كل نسيج توجد خلايا كل يوم تشرد شرودا مباحا عن قطيع الخلايا وتنقسم إلى خليتين متطابقتين. والواقع أن كل خلية مصممة لتنقسم، حيث بها جينات ورمية Oncogenes مسؤولة عن انقسام الخلايا ونموها. وهذا هو الأساس، إذ إنه من غير هذا الانقسام لم نكن لننمو داخل أرحام أمهاتنا وخارجها، وما التأمت جروحنا، وما تجددت جلودنا ودماؤنا. بيد أنه في التصميم نفسه توجد السيطرة على هذه الانقسامات من داخل الخلية نفسها وبأمر جينات قابعة في قلب نواتها، تسمى بالجينات الكابحة للانقسام أو للسرطان Tumor suppressor genes، وواقع الأمر أن الخلية التي أُفلت زمامها ودخلت في عمليات انقسام عديدة تقودها إلى أن تجعلها خلية مسرطنة خطيرة على الجسد، فإنها تقوم - بأمر من جيناتها - إما بالتوقف عن الانقسام وإما بالانتحار المباح Apopoptosis!



لو أن هذا يتم بهذه البساطة ما كان هناك داع لكتابة هذا الفصل!!
لذا دعنا عزيزي القارئ نعرف أولا كيف تدور الأحداث داخل الخلية وكيف ينتج السرطان؟ وكيف ومتى تنتحر؟

تسيطر على الخلية جينات خاصة تسمى الجينات الورمية، كما أشرنا من قبل، وهي تطلق العنان للخلية كي تنقسم وتنمو. ومنها على سبيل المثال جينات مثل مايك Myc وراس Ras ونيو Neu و ب. س. ل٢ أوBCL-2 وغيرها من الجينات الورمية الأخرى. ولكي لا يُترك لها أمر الخلية سداحا مداحا، إذ أوجد الله سبحانه وتعالى جينات مضادة تكبح عمل هذه الجينات الورمية في الوقت المناسب، وتسمى جينات كابحة للسرطان، ومنهاRB1 و E-cadherin وغيرهما من الجينات العديدة الكابحة للسرطان الموجودة في الخلية. بيد أن أهم جين كابح للسرطان في جسد الكائن الحي على الإطلاق هو جين يقبع على الكروموسوم رقم ١٧ وتحديدا على الزراع القصيرة p وهو جين يسمى ت ب٥٣ TP53 [٢١٣]، والجينات الكابحة للسرطان تعمل عن طريق مراقبة الخلية أثناء دورة انقسامها، وبالتحديد توقِف انقسام الخلية عند مرحلة معينة من مراحل دورة الانقسام، ولا تجعلها تمضي قدما في مواصلة دورتها إلا بعد أنٍ تتأكد من أن كل شيء يسير وفقا لمنظومة عمل جينات الجسد كله. وإن أُفلت زمام الانقسام في الخلية، وعجزت الجينات الكابحة عن إيقاف انقسامها، فإن جين ت ب ٥٣ يبدأ العمل بكل حنكة وصرامة، موقفا بذلك الهرج والمرج الذي أفسد نظام الخلية المحكم. فهو يعمل كضابط كبير محترف في دورية المرور القابعة في قلب المدينة المثالية، يمتلك تقنيات متقدمة عن تلك التي مع الجميع، الذي أبلغ أن هناك عصابة من المجرمين قد أحدثت أعمالا إجرامية في المدينة، ثم فروا هاربين في سياراتهم إلى منطقة ما بالمدينة بعدما استطاعوا بكل براعة أن يخدعوا جميع نقط التفتيش بها ويمرون منها، وهم الآن في طريقهم - إن لم يوقفوا - إلى إحداث مشاكل جمة ذات عواقب وخيمة على كل المدينة بل على الدولة كلها! ويقوم الضابط الكبير بتفتيش كل سيارة ويفحصها ويفحص أوراقها ويفحص رخصة قائدها، ولا يسمح له بالمرور إلا إذا تأكد أنه سليم، وليس وراءه أو أمامه مشاكل وليس مطلوب القبض عليه! وهو بينما يصنع ذلك يكون ماسكا بيده اليمنى مسدسا (جينات تؤدي وظيفة معينة) وبيده الأخرى

راديو لاسلكي (جينات أخرى للتفتيش والمراقبة) يخابر به نقط التفتيش الأخرى في المدينة. أما إن ثبت أن قائد السيارة من أولئك المطلوب الإمساك بهم (جينات الانقسام) فإنه يلقي القبض عليه على الفور، ويمنعه من أن يعيث فسادا في المدينة ويخرب نظامها ويعكر صفوها. وهكذا يقوم هذا الضابط بوقف كل العمليات الإرهابية والإجرامية بمدينته، التي أفلتت من جميع نقط التفتيش الأخرى، وبذا تبقى مدينته آمنة مطمئنة. وهكذا يفعل الجين ت ب, ٥٣ فهو حين تطفر الجينات الأخرى الكابحة للسرطان ولا تستطيع العمل، وتبدأ الخلية في مواصلة الانقسام بلا رادع، فإنه يقول : أنا لها أنا لها، ويمسك بدفة الأمور ويقوم بتصحيح جميع الأوضاع المغلوطة في كل الخلية، وتكون له الكلمة الأخيرة في هذا الصراع، فهو بحق كما سماه العلماء حارس الجينوم، الذي يصدر أوامره لجينات أخرى في الخلية لكي تعمل. وعندها إما أن الخلية تتوقف عن الانقسام وتسكن، وفي هذا أقل الخسائر، وإما أن تنتحر وتسكت إلى الأبد، بواسطة عملية مبرمجة مسبقا في دناها، تعرف بالموت المبرمج أو Apoptosis وهو الحل الأخير الذي تلجأ إليه الخلية مضطرة خلال هذا الصراع الدامي، ولعلها بذلك تكون قد أراحت واستراحت. لكن المشكلة الحقيقة تظهر عندما يطفر جين ت ب٥٣ نفسه حامي حمى الجينوم وملاكه الحارس، فمعنى ذلك أن السرطان سوف يكون قاتلا لا محالة. فما الحل؟ سنعرف الحل بعدما نواصل معرفة قصة السرطان كاملة.

نظرية السرطان وسرطان الخلية الجذعية

لكي نعرف قصة سرطان الخلية الجذعية لابد لنا من معرفة قصة الخلايا الجذعية الطبيعية وهي في قلب النسيج، حتى تتسنى لنا المقارنة بينها وبين الخلايا الجذعية السرطانية، ولكي نعرف أيضا الكيفية الحقيقية لظهور السرطان وبقائه أو اختفائه.

لكل خلية في جسدنا خزين من الخلايا، هذا الخزين أسميه خزين إطار السيارة الفائض «الغيار» الذي نضعه في حقيبة السيارة الخلفية. ونظرا إلى أن السيارة تقوم على أربعة أطر، فإن احتمالية حدوث خلل تكون تقريبا في إطار واحد من الأربعة، ومن النادر جدا أن يحدث عطل في إطارين على رغم أنه ممكن الحدوث جدا. لكن حجم الفراغ في حقيبة السيارة لا يكفي



الاحتفاظ بإطارين معا، وذلك لاعتبارات كثيرة رآها المُصنِّع جعلته يتغاضى عن نسبة التعطيل الممكن الذي يلاقيه قائد السيارة في حالة حدوث عطل في إطارين في الوقت نفسه. وهذا خلل يحدث في عالم الجماد، أما في البيولوجيا وداخل جسد الكائن الحي فالأمر يختلف، تماما مثل اختلاف الجماد عن الحي. فالجسد المترامي الأطراف الذي يتكون من تريليونات الخلايا يموت منها ملايين يوميا لا يحتمل الطريقة التي اتبعها المهندس المصنع في سيارته العرجاء. ففي مسيرة الجسد الحي النابض لا وقت للوقوف على جانب الطريق لتغيير الإطار التالف ثم مواصلة المسير، فإذا فعل الجسد هذا معناه ببساطة أنه مريض أو أوشك على الموت. بيد أن الذي يتم في الأنسجة الحية السليمة لتغيير التالف من الخلايا يكون من مخازن خلوية مرتبطة بمراحل زمنية دقيقة ومكانية مدهشة، تتم في طريقة ذاتية معجزة لا تحتاج إلى مساحات تخزين كالحقيبة الخلفية في السيارة. ولكي نعرف كيفية حدوث هذا لابد لنا أن نتعرف على الترتيب الطبقي الخلوي في النسيج، وكيف يحافظ النسيج على وجوده وعلى تجديد ما يتلف منه. ونستثني من هذا الترتيب الطبقي، نسيج نقي العظام وما به من خلايا جذعية منشئة للدم، تعمل بشكل مرن ومتغير طبقا لدورة انقسام الخلية، حيث يمكن للخلية المتخصصة أن تعود إلى سيرتها الاولى والعكس [٢١٤]. والخلايا طبقا لترتيبها من القمة إلى القاع كالآتي:

● **الخلايا كاملة النضج**

وهي الخلايا الناضجة المتخصصة، التي وصلت إلى مرحلة عمرية لا تنقسم بعدها أبدا ولا تشارك في إعطاء خلايا جديدة، وغالبا ما تكون نهايتها سريعة وتهلك، أو تلفظ بعيدا وتستبدل بخلايا من النوع نفسه، لكنها خلايا جديدة طازجة جاءت دفعا من أسفل القاع الثابت، الذي منه ولدت ثم تسلقت درجات الزمن حتى بزغت كالشمس فوق سطح النسيج (انظر الشكل ١٦). ولعل خلايا الجلد التي نفقد منها ملايين يوميا خير مثال على ذلك [٢١٥]. بيد أن هناك العديد من الأنسجة التي يتم فيها ذلك يوميا، كالأمعاء وبطانة الرحم الداخلية ـ Endometrium ـ والقلب والدم والأوعية الدموية خاصة الشرايين والمخ والعضلات وغدة البروستاتا والكليتين والمثانة وغيرها.

خلية جذعية بالغة

خلية جرثومية (أولية) غير كاملة التمايز

خلايا جرثومية (أولية) تقترب من التخصص

خلايا متخصصة (متمايزة)

الشكل (١٦) يوضح المراحل الطبقية التي تمر بها الخلية الجذعية في النسيج حتى تصبح خلية متخصصة ناضجة. وفي الشكل نرى أن الخلية الجذعية للعضو تنقسم لتعطي نفسها وتعطي خلية جرثومية، التي بدورها تنقسم إلى خلايا جرثومية أخرى غير كاملة التمايز، حتى تستوي في «الزمكان» المناسب لظهورها كخلية ناضجة متمايزة، عندئذ تظهر كما في الشكل خلية ناضجة متخصصة تبعا لنوع النسيج التي هي فيه.

● **الخلايا الجرثومية أو الأولية**

وهي الخلايا البينية التي تقع بين خلايا السطح كاملة النضج - سطح الجلد مثلا - والخلايا الأم وهي كما سنعرف خلايا جذعية. والخلايا الجرثومية غير كاملة النضوج وناقصة التمايز أو التخصص، ومع ذلك فهي سريعة الانقسام، ولعل سبب سرعتها في الانقسام ترجع إلى رغبتها الشديدة في النضج والكمال! وكما في الشكل فهي تنقسم إلى خليتين أكثر نضجا وأكثر تخصصا منها، ثم تتطور هاتان الخليتان بدورهما إلى درجة أعلى من النضج والتخصص، حتى تصل إلى طور الخلية النهائية المرجو الوصول إليها، وهي الخلية كاملة النضوج وعالية التخصص، كخلية القلب مثلا أو الجلد التي لا تنقسم أبدا بعد ذلك.

أي أن الخلايا الجرثومية الأولية ما هي إلا خلايا وسطية أو قل هي خلايا وقتية الظهور Transient في المشوار الطويل للوصول إلى الخلية الأخيرة، وكأن الوصول إلى الخلية تامة النضوج كاملة التخصص يلزمه مرور الخلية الجرثومية الأولية بمحطات تسوية عديدة، ليس فقط لكي تعد الخلية للعمل المرجو منها، ولكن أيضا لتستمع بنزهة تطورية في زمكان الجسد لتظهر إلى الوجود في الوقت المناسب والمكان الصحيح من دون شغل أي مساحات في الجسد، وهذا هو ما أسميه الفراغ الكاذب أو الوهمي في جسد الكائن الحي الذي يقابل الحقيبة الخلفية في سياراتنا العرجاء الجامدة.

● **الخلية الجذعية البالغة**

لكل نسيج أو عضو لابد من وجودها - تلك الخلية الجذعية الساحرة، وكأنها هي قدر الجسد أي قدرنا. فما من خلية إلا ولها أم منها انبثقت وخرجت. والخليتان السابقتان مصدرهما الخلية الجذعية البالغة، بل هي المخزن الحقيقي لإمداد النسيج أو العضو بما يحتاج إليه من خلايا أو تعويضه عما يفقد منها نتيجة لجرح أو لإصابة ما أو لدخول شيء غريب إلى مملكة الجسد كهرمون أو دواء أو خلاف ذلك. وكما رأينا فإن الخلايا الجرثومية تجيء من خلايا جذعية خاصة

بالنسيج الموجودة فيه. وعلى رغم أن جميع الخلايا الجذعية - كما نعلم - غير متمايزة فإنها خلايا تمتلك في برنامجها الوراثي صفات الوسط أو البيئة التي فيها وجدت، فلو أنها في البنكرياس فإنها تكون ذات صفات تجعلها تتمايز إلى خلايا البنكرياس، ولو أنها في الكبد لكانت ذات صفات تجعلها تتمايز إلى خلايا كبد، وهكذا مع بقية الأعضاء. وتتخذ الخلايا الجذعية مواضع سكنية استراتيجية متميزة لا تخطر على البال، فهي مثلا تختبئ كالسر في الأمعاء والقولون في أماكن هي بذاتها مختبئة في جدار الأمعاء في شكل تعرجات جيبية تسمى تجاويف crypts، وفي الجلد مثلا نجدها مختبئة عميقا في بويصلة الشعر وفي منطقة الانتفاخ بها، وفي نقي العظام نجدها مختبئة في مشكاة أو كوات Niches أو «عشش» النقي المتزاحمة والمتشابكة، وكأنها تصنع ذلك لعلمها بندرتها فتختبئ كاللؤلؤ المكنون هربا من اللصوص والباحثين! ويقال إنها توجد بنسبة ١٪ من تعداد خلايا الجسد البالغ التي تبلغ تقريبا عشرة تريليونات خلية! وهي تتماشى بذلك وفقا للمخطط العام للجسد، إذ إن تواجدها بكثرة قد يعني وجود خلايا كثيرة لا يحتاج الجسد إلى وجودها ولا تتفق مع هندسته وبنيانه، فهي موجودة كما بينا من قبل كقطع الغيار لا تُطلب ولا تعمل إلا عند الحاجة الماسة إليها.

وإذا كانت الخلايا الجرثومية تتحول تدريجيا عبر الزمن الخلوي إلى خلايا متخصصة، فإن الخلية الجذعية تعطي نسخة مطابقة من نفسها تماما وفي الوقت نفسه تعطي خلية جرثومية للعضو نفسه أو النسيج الذي توجد فيه. وكأنها عز عليها أن تحافظ على بقاء النسيج أو العضو - بما تمده من خلايا جرثومية من دون أن تحافظ على بقائها هي ذاته. بل إنها وخاصة في وقوع إصابات أو جروح تقوم بالإكثار من نفسها، فتتحول هي أولا إلى خليتين جذعيتين مطابقتين لها تماما قبل أن تشرع في إعطاء الخلايا الجرثومية، وذلك لكي تلاحق - بقدر ما في برنامجها من سعة - عملية إصلاح الإصابة بما تحتاجه من أعداد إضافية من الخلايا. وهذه خواص لا تنفرد بها سوى الخلية الجذعية البالغة من دون جميع الخلايا.

إذن، وكما رأينا ثلاث مراحل تمر بها الخلايا في النسيج أو العضو، وفي بحث بديع ورائع في العام ١٩٩٨ استطاع اديث كوردون Edith Kordon ومساعدوه أن يشرحوا كل ما قيل سابقا في تجربة واحدة، وليبينوا كيف تعمل الخلية الجذعية، وكيف تعرف العلماء عليها؟

أخذ فريق البحث خلايا مستتبتة من ثدي فأر، وزرعوا منها ثمانية مواقع مختلفة. وجدوا أن خمسة مواقع لم تعط شيئا، وهي خلايا القناة الثديية كاملة النضج التي توقفت عن الانقسام، واثنين أعطيا بعض الانقسامات في الخلايا، وهي خلايا قناة الثدي الجرثومية. وموقعا واحدا أعطى قناة ثديية كاملة النمو والتكوين ـ وهي خلايا قناة الثدي الجذعية البالغة [٢١٦].

ماذا يعني كل هذا؟

هل الخلية السرطانية الأم هي خلية جذعية؟!

وجد الباحثون أن التركيب الخلوي لنسيج السرطان يطابق التركيب نفسه للنسيج السليم الذي أوضحناه منذ قليل! ووجد بيتر ديركس Peter Dirks في جامعة تورينتو بكندا أن خلايا سرطان المخ تحتوي على التركيب نفسه الخلوي للنسيج العادي السليم [٢١٧]. وكذا الدكتور محمد الحاج في جامعة ميتشيغان، حيث وجد أن سرطان الثدي له الترتيب الطبقي نفسه للخلايا في النسيج السليم، أي له خلايا ثدي كاملة النضوج، وخلايا ثدي جرثومية، وخلايا ثدي جذعية [٢١٨]. ومن سرطان الثدي درس الباحثون عينة كبيرة منه لكي يبينوا أن خلاياه كانت خلايا ثدي كاملة النضوج وعجوز عقيم لا تنقسم أبدا، وبالتالي لا خوف منها على الإطلاق إذا ما انتشرت في الدم! وذلك كما اشرنا من قبل لأنها خلايا ناضجة ومتخصصة بالفعل وبرنامجها قد توقف إلى الابد عن الانقسام. أما حين أخذوا قليلا من خلايا السرطان وبعثروها بعضها من بعض، وجدوا أنها تنتج أنسجة سرطانية، لكنها قليلة ولا تستطيع أن تمتد وتنتشر، لكنها أنتجت خلايا سرطانية مطابقة لها تماما، وأيضا أعادت ظهور خلايا عجوز كاملة النضج مرة ثانية وتشبه تلك التي في الورم الأساسي، وهي بالطبع خلايا السرطان الجرثومية غير كاملة التخصص. وحين نظف الورم من معظم مكوناته وهي الخلايا العجوز

كاملة النضج والخلايا الجرثومية، لم يبق سوى الخلايا الجذعية السرطانية القليلة العدد في الورم، وهي موطن الخطر الحقيقي في أي سرطان، والتي نمت وراحت تعطي سرطانا في كل مكان، إذ منها سوف تولد خلايا جذعية سرطانية أخرى، تنتشر في الدم وتزرع في أماكن وأعضاء أخرى Metastasis خطيرة كالمخ ونقي العظام، خاصة حين تجد في تلك الأعضاء أماكن ترحب بها (٢١٩).

هذه الأحداث التي تدور في قلب الورم ، وهذه المراحل الخلوية المختلفة تفسر لنا أن الورم له التركيب الخلوي الطبقي نفسه الموجود في العضو أو النسيج السليم.

وبذا نستنتج أن الخلية الجذعية السرطانية لم تكن سوى خلية جذعية سليمة جدا لكنها ضلت وحادت عن الجادة وأصبحت تلد الشر باطراد. ويحدث هذا عند تعرض الخلية الجذعية السليمة إلى مُطفرات حتى لو قليلة العدد إلا أنها كفيلة بسرطنتها. وقد لا تكون الخلية الجذعية قد تعرضت لعوامل مطفرة، بيد أن الجهد الكبير عليها قد يكون سببا لجعل الجينات الورمية Oncogenes تعمل فيها بلا ضابط أو رادع، خاصة إذا كان صاحبها (صاحب الخلية الجذعية السليمة) قد ورث نسخة معطوبة من جين ت ب ٥٣ كابح السرطان وحارس الجينوم الأكبر. كما أن الخلية الجذعية السليمة تمتلك خاصية القدرة على تجديد نفسها، أي أنها موجودة دائما، ولو فكرنا قليلا في هذه الخاصية لوجدنا أنها تأتي في مصلحة السرطان، ذلك أن وجود الخلية الجذعية السليمة على مدار عمر الفرد كله ـ على رغم نقصان عددها مع التقدم في العمر ـ قد يعطي وقتا كافيا لتراكم الطفرات في دناها وتصبح خلية جذعية سرطانية المزاج والهوى!

حين تصبح الخلية الجرثومية خلية جذعية سرطانية!

كما عرفنا من قبل إن الخلية الجرثومية المبكرة هي مرحلة وسطية بين خلايا النسيج كاملة النضوج وبين الخلية الجذعية البالغة، وإنها قد ترث من الخلية الجذعية ـ التي تبدو سليمة بعد ـ ما تراكم فيها من طفرات على مر الزمن. وتختار، بناء على انتخاب للطفرات في



بيئة الورم التي تحبذ وجوده، تختار الطفرة التي تمكنها من تجديد نفسها، وذلك إذا اعتبرنا أن مقدرة الخلية على تجديد نفسها مجرد طفرة أُنتخبت على مر الزمن التطوري الطويل، أي أن الخلية الجرثومية تختار أن تجدد من نفسها ولا حرج عليها إذ إنها تختار البقاء. وبذا نطلق عليها خلية جذعية ـ لأنها امتلكت خاصية تجديد نفسها ـ سرطانية بعد أن كانت مجرد خلية جرثومية بريئة لا تهدف سوى إلى المصلحة العامة للنسيج أو العضو (٢١٥).

الخلية تامة النضج لا تتحول إلى خلية سرطانية

أما الخلية كاملة النضج التي تأتي في القاع من ترتيب الخلايا الطبقي، فمن غير المحتمل أن تصبح سرطانية الهوى، بيد أن فرصة تحولها إلى خلايا سرطانية قائمة لم تستبعد على الإطلاق. وعزا الباحثون ذلك إلى أن عمر هذه الخلايا عمر قصير، مما يعني أنه لا يوجد وقت كاف لتراكم الطفرات التي تؤدي في النهاية إلى ظهور السرطان. ونحسب أن هذا شيء مبشر لنا نحن الآدميين، وذلك لأن هذه الخلايا تمثل الغالبية العظمى من المائة تريليون خلية التي تصنع هيئتنا، والحمد لله أنها نجت من السرطان وإلا لصرنا كتلة من الخلايا المسرطنة ولباتت أجسادنا كأفران مشتعلة مُعَذَّبة ومُعَذِبة.

الطرق التقليدية في علاج السرطان بالخلية الجذعية

تمكن علماء في مستشفى كلية الطب في ولاية جورجيا بالولايات المتحدة من علاج سيدة مصابة بسرطان الدم Leukemia وذلك بأن قاموا باستخلاص خلاياها الجذعية من دمها وحفظت مجمدة، ثم تعرضت السيدة بعد ذلك لعلاج كيماوي مكثف لقتل نقي العظام وما به من خلايا سرطانية، ثم أعيدت إليها خلاياها الجذعية، التي أعادت بناء نقي عظام جديد سليم خال من اللوكيميا بفضل ما في الخلية الجذعية من برنامج مرن مرونة كافية تجعله يصلح لإعطاء النوع المطلوب من الخلايا.بيد أنه يجب أن نشير إلى أن الخلايا الجذعية لهذه السيدة كانت سليمة تماما وخالية من السرطان.



وفي المملكة المتحدة البريطانية تمكن الدكتور راج كوبرا Raj Chopra وفريقه البحثي بمعهد باتيرسون لأبحاث السرطان بمدينة مانشستر، من تطوير تقنية لزراعة الخلايا الجذعية في مرضى سرطان الدم وسرطان الجهاز المناعي «الليمفوما». خاصة لأولئك الذين لم تُجدِ معهم طرق العلاج الكيميائي التقليدي. حيث استخدم الفريق الخلية الجذعية نفسها كعلاج بديل وفي الوقت نفسه كوعاء ناقل للعلاج بالجينات. وقال كوبرا إن الخلية الجذعية هي سيدة خلايا الجسد ولديها القدرة على قتل خلايا السرطان، بيد أن عملية النقل هذه يعقبها علاج كيماوي بجرعات عالية، الأمر الذي قد يؤدي إلى قتل الخلايا الجذعية المعالجة ذاتها. لكن كوبرا وفريقه البحثي لم يستسلموا أمام مقتل خلاياهم الجذعية على أيدي العلاج الكيماوي والإشعاعي، فقاموا بتعديل الخلية الجذعية وراثيا بإدخال جين يسمى «أتاز Atase» الذي سيمكن الخلية الجذعية المُعالجة من مقاومة سمية العلاج الكيماوي. ومن الطريف أنهم وجدوا أن العَلاج بالخلية الجذعية مع العلاج الكيماوي كان فعالا أكثر من العلاج بأحدهما بمفرده، وأن العلاج الكيماوي قد قتل خلايا المريض الجذعية التي قد تكون مصدرا للسرطان فيما بعد إذا أفلتت من العلاج الخلوي. وهكذا فإن الصدفة والطبيعة - إن جاز لنا أن نسميهما كذلك - يعملان دائما في صالح المجتهدين والعاملين من الباحثين والعلماء.

وفي الأطلنطي تمخر بنا أساطيل العلم الجبارة من المملكة المتحدة البريطانية إلى الولايات المتحدة الأمريكية، حيث حصون العلم وقلاع البحث السامقة، وبالتحديد في كلية الطب بجامعة هارفارد بولاية ماساتشوسيتس، حين تمكن الباحثون من حقن خلايا جذعية عصبونية بالغة معدلة وراثيا في فأر مصاب بسرطان بالمخ، وحقنوا الفأر أيضا بمادة غير سامة! وبعد أيام وجدوا أن حجم الورم السرطاني قد اضمحل بنسبة ٨٠٪! وفسر الفريق ما حدث بأنهم قاموا بجعل الخلية الجذعية العصبونية تهاجر إلى الورم في المخ، وتحول المادة غير السامة التي حقنوها في الفأر إلى مادة سامة، ولكنها سامة فقط لخلايا السرطان الخبيثة، مما أدى إلى القضاء في خلال أيام على سرطان المخ، الذي يعد من اخطر أنواع السرطان، وذلك لوجوده في منطقة خاصة وحساسة وذات خلايا لا تحبذ أبدا فكرة الانقسام إلا بشروط!

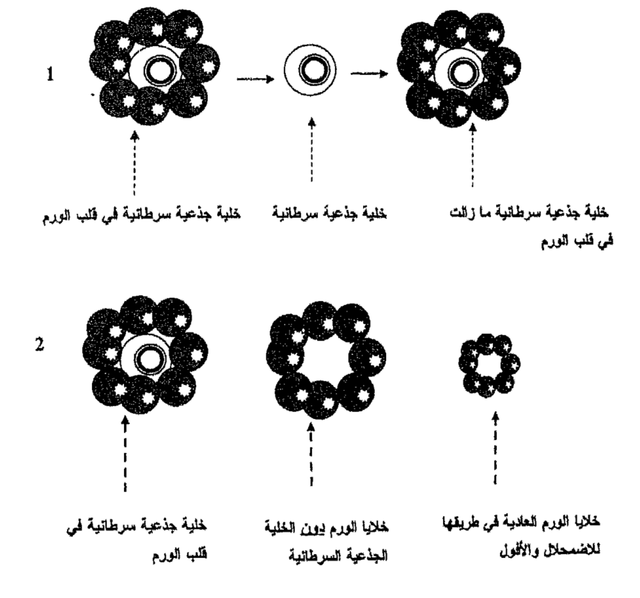
هل حقا أن الخلية الجذعية لا يرجى من ورائها فائدة في علاج السرطان؟

لم يصدق أنصار استخدام الخلية الجذعية في علاج مرض السرطان، ما قرأوه ذات صباح في مجلة نيو إنجلاند الطبية على لسان الدكتور مارتن تالمان Martin Tallman في جامعة نورث ويسترن بشيكاغو الأمريكية، من أن زراعة نقي العظام التي بالطبع تحوي داخلها الخلايا الجذعية، مع جرعات عالية من العلاج الكيماوي التقليدي، لم تقدم سوى فائدة قليلة للسيدات المصابات بسرطان الثدي اللاتي هن أكثر عرضة لرجوع السرطان بعد علاجه. كما أن نقل النقي العظمي يحمل مخاطر سمية عالية تعود بالسوء على المريض وليس بالشفاء كما يرجو المريض والطبيب! وعلى الرغم من طول وقت غياب السرطان قبل رجوعه مرة ثانية عند السيدات اللاتي عولجن بالخلايا الجذعية - واللاتي يبلغ عددهن في هذه الدراسة ٥٠٠ سيدة - إلا أن تسعا منهن قد توفين، وتسعا أخريات منهن قد عانين مرض سرطان الدم أو اللوكيميا! وقد عزا تالمان سبب ذلك إلى أن السرطان كان قد انتقل من موطنه الأصلي في الثدي وانتشر إلى أماكن أخرى في الجسد، مما يوضح أنه خرج من طور خطير إلى طور أكثر خطورة يصعب عنده السيطرة عليه، وبالتالي قد يكون العلاج بالخلية الجذعية غير مجد في هذه الحالة.

استخدام الخلية الجذعية في علاج السرطان على ضوء نظرية الخلية الجذعية المسرطنة

هل ممكن أن نستطيع أن نتخلص من الخلايا الجذعية السرطانية وكذا الخلايا الجرثومية المنبثقة منها، ونحولهما إلى خلايا كاملة النضوج قصيرة العمر وتموت في أسرع وقت؟ لكي نستهدف الخلية الجذعية السرطانية في عقر دارها عملية ليست سهلة، فنحن حتى الآن لا نعرف الأماكن الحقيقية للخلية الجذعية في أغلبية أنسجة وأعضاء الجسد المختلفة. وحتى حين نوجه العلاج الكيماوي والإشعاعي على عواهنه إلى الورم، فغالبا لن تصاب الخلية الجذعية السرطانية بسوء، ذلك لأن الخلية الجذعية عموما استطاعت - نظرا أهميتها القصوى بالنسبة إلى الجسد - استطاعت عبر التاريخ التطوري الطويل

أن تتفنن في كيفية الاختفاء والحفاظ على نفسها من أي أذى حتى لو كان العلاج الإشعاعي نفسه. كما أن استهداف الخلايا عالية الانقسام في النسيج السرطاني أو الخلايا الجرثومية مؤقتة الظهور (الترانزيت)، لن يحل المشكلة ما دامت الخلية الأم الجذعية السرطانية على قيد الحياة، فالمصدر ما زال يبث السموم وينثر الآلام (انظر الرسم ١ من الشكل ١٧).



الشكل (١٧) يوضح الخلية الجذعية السرطانية في قلب خلايا الورم. وهي خلايا لا تجدد نفسها. حين تُقتل هذه الخلايا يظهر الورم مرة أخرى لبقاء مصدره وهو الخلية الجذعية السرطانية، كما في الجزء ١، لكن حين تقتل الخلية الجذعية السرطانية، فإن السرطان يضمحل ويختفي كما في الجزء ٢.

ففي هذا الشكل كما تقترح الدكتورة تنشيسا ريا Tannishtha Reya بمركز دوك Duke الطبي بولاية كارولينا الشمالية الامريكية، تقترح تنقية الخلايا الجذعية السرطانية من قلب السرطان، ثم تدرس جيناتها تماما وتصنف وراثيا وتميز عن غيرها من الخلايا السليمة المحيطة بها، ثم يوجه بناء عليه علاج خاص يصيبها من دون غيرها من الخلايا السرطانية الأخرى، فتموت، وبموت الخلايا الجذعية السرطانية نكون قد قضينا على السرطان نهائيا دون الخوف من رجوعه مرة ثانية (انظر الجزء ٢) من الشكل السابق [٢٢٠].

علاج السرطان بدفع الخلية الجذعية السرطانية إلى التمايز

ذكرتني هذه الطريقة ببحث شائق في علم الاجتماع لأحد الأساتذة العرب في جامعات هولندا، وكان اسم البحث : تفكيك الفساد! وكأن الفساد اليوم بات مركبا معقدا كالنسيج أو كالعضو وأن معالجته لابد أن تكون بطريقة ذكية علمية، لكي تتغلب على الطريقة نفسها التي اتبعها الفساد لكي يبقى وذلك بتفكيكه بعضه من البعض الآخر! ترى هل قرأ الدكتور سيل Sell S بمعهد أبحاث اوردواي بنيويورك بحث علم الاجتماع النظري قبل الشروع في التفكير في إجراء تجاربه، أم أنه مجرد توافق خواطر وورود أفكار؟! فقد نظر سيل إلى الموضوع بزاوية مطابقة لرؤية عالم الاجتماع، لكنها مختلفة عن طريقة الدكتورة ريا في علاج السرطان، وإن كانت تتفق معها في خطوطها العريضة. والدكتور سيل له طريقة مثيرة في العلاج، جمع فيها الماضي بالحاضر، فهو يعلم أن الباحثين في منتصف القرن التاسع عشر وجدوا أن هناك تشابها تحت الميكروسكوب بين السرطان وبين الأنسجة الجنينية، مما يرجح فكرة نشوء السرطان من خلايا شبيهة بخلايا الجنين. وحين وضع مجموعة من الباحثين في النصف الثاني من القرن نفسه تفسيرا لذلك، وهو أن الأنسجة البالغة ما زالت تحوي في باطنها بقايا جنينية ساكنة، ثم بعد ذلك تنشط لتصبح سرطانا، وصاغوه كنظرية توضح مفهوم السرطان سميت «السكنة الجنينية أو الاستراحة الجنينية» Embryonal rest لقي مفهومهم هذا ترحابا كبيرا من الباحثين. واليوم وبعد معرفة الخلية الجذعية عزا الباحثون البقايا الجنينية التي أشار إليها الباحثون في القرن التاسع عشر، إلى أنها في الواقع خلايا جذعية للنسيج البالغ تعطي خلايا السرطان. وسيل أوضح أن الخلية

الجذعية الطبيعية سواء من الجنين أو من الخلايا الجنسية أو من البالغين لها علاقة بالسرطان، فمثلا تشترك الخلايا الجذعية الجنينية مع خلايا السرطان في طرق إرسال الإشارات واستقبالها، وهو ما يدلل على وجود ارتباط ما بينهما. وضرب سيل لنا مثلا بالسرطان الذي يصيب الأطفال، كسرطان ويلمز Wilm's، كما أن سرطان Teratocarcinomas أحسن مثل على القدرة الكاملة التي تمتلكها الخلايا الجذعية السرطانية - كالجنينية المبكرة جدا - التي لديها القدرة إذا تواجدت في بيئة مناسبة، على التمايز إلى أي نوع من الخلايا المتخصصة البالغة. ومن هنا أمسك سيل الخيط، وقال إننا نستطيع أن نتخلص من السرطان بأن نجعل كل خلاياه الجذعية السرطانية تتمايز إلى خلايا النسيج المتخصصة، ومعروف أن الخلايا المتخصصة في نسيج ما، معروف أنها ذات عمر قصير وموتها محقق، ومن ثم نتخلص من المصدر الأول والأخير لخلايا الورم، وهي طريقة اسماها العلاج بالتمايز Differentiation therapy وأوضح أن حمض الريتونويك Retinoid acid يحدث هذا التمايز المنشود (٢٢١). وهكذا فإن كانت «ريا» قد أوضحت الطريقة المثلى للتخلص تماما من السرطان عن طريق القضاء على الخلية الجذعية السرطانية، فإن سيل وضح لنا الكيفية إلى ذلك. وأيا كان ما ذكره عالم الاجتماع عن تفكيك الفساد الذي يستشري في الأمم كالسرطان، وما ذكره سيل وغيره في علاج السرطان عن طريق الخلية الجذعية ذاتها، فإن الدراسات قائمة على قدم وساق في معامل الغرب ومعامل في آسيا حول كل ما يخص الخلية الجذعية وعلاقتها بالسرطان.



18

الخلية الجذعية وعلاج أمراض الشيخوخة

كيف تحدث الشيخوخة، ولماذا؟ يقول البعض إننا لا نطمع في العيش طويلا، لكننا نود أن نعيش من دون أن يصيبنا مرض الشيخوخة، وإذا كانت أجسادنا مصممة وراثيا للبقاء ١٢٠ عاما تقريبا، فلماذا يموت اغلبنا في المتوسط في نحو الثمانين أو أقل بكثير في بعض البلاد النامية؟ لذا فقد أرجع البعض سبب شيخوختنا مبكرا - أي ليست التي صممت عليها أجسادنا - إلى ثلاثة عوامل. أولها المرض الشديد، وثانيها الحوادث والجروح الخطيرة، وثالثها مرض الشيخوخة الطبيعية ذاتها. والسببان الأولان كفيلان بتحطيم حتى أي شخص فتي سليم، لكن كيف يحدث السبب الثالث؟

يوجد نوعان أساسيان من أمراض الشيخوخة، الأول: الشيخوخة التي تقع لنا مصادفة أو بشكل عشوائي ليس فيه تخطيط، والثاني: الذي له مخطط داخل أجسادنا ذاتها.

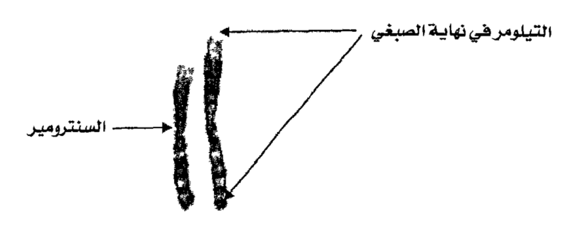
«هل الخلية الجذعية التي تكبر وتشيخ قادرة على علاج الشيخوخة؟!»

المؤلف



والمخطط ـ كما اشرنا من قبل ـ في جينوماتنا، فمع تقدمنا في السن يحدث في غفلة منا أيضا أن تتوقف الخلايا مبكرا عن الانقسام، وقد يصل بعضها إلى التضاعف خمسين مرة فقط، بينما يستمر الآخر في الانقسام مئات المرات. وهذا يعني أن مجموعة الصبغيات تُنسخ مئات المرات أيضا، وهو الأمر الذي يجعل خلايا مثل خلايا الجلد تفقد بعضا من ماهيتها الحقيقية الطازجة القديمة التي كانت في الماضي واضحة كل الوضوح، وهذا يعني ببساطة أن الخلية «عجزت» أي أصبحت عجوزا شمطاء. وسوف لا نذهب بعيدا في تفسير ذلك، فالخلية على رغم كل شيء وعاء به مواد بناء تمتثل لأمر برنامج جبار قابع في نواتها. ففي عمر ٣٥ ـ ٤٠ يبدأ منبه الشيخوخة في الدق، فتبدأ عمليات الهدم والإجهاد والجروح، تبدأ في التفوق على عمليات النمو والبناء والإصلاح، وتبدأ الوظائف الفسيولوجية في التراجع عن معدلها الطبيعي، ويصبح التكيف مع البيئة أقل من ذي قبل، وكل تراكيب الأنسجة والأعضاء تبدو غير متناسقة وغير منسجمة بعضها مع بعض، فالقلب تفقد عضلاته بعضا من مرونتها وقوتها، وكذا الأوعية الدموية تصبح أكثر خشونة بعد أن تفقد ما بها من مواد تعينها على المرونة والمطاوعة، وتتراكم الدهون في الأوعية الدموية مما يؤدي في النهاية إلى ارتفاع في ضغط الدم وجلطات وأزمات قلبية. وهكذا في جميع أعضاء الجسد... الكل يشيخ ويكبر [٢٢٢].
والموضوع بسيط، فما دامت الخلايا بهتت وشحبت وشاخت بعد مئات الانقسامات فلابد أن السبب فيها. نعم فيها، أكد ذلك العالمان كارول جرايدر C. Greider وإليزابيث بلاكبيرن E. Blackburn العام ١٩٨٤حين اكتشفا أن نهايات الصبغيات تحمل تركيبا يسمى الغطاء الطرفي أو التيلومرز Telomeres (انظر الشكل ١٨). وهو تتابع من «دنا» ـ أي من القواعد النيتروجينية ـ ذو معنى. والمسؤول عن بناء التيلومرز جين يسمى «تيب١» TEP1، وهو يقع على الصبغي «١٤» من الصبغيات الستة والأربعين في نواة كل خلية، وهو الآمر الناهي ببناء إنزيم يسمى الإنزيم الباني للأغطية الطرفية في الصبغي أو تيلوميريز Telomerase، وهو إنزيم يحافظ على بقاء مقدرة الخلية على الانقسام عن طريق تحكمه في بناء التيلومر، الذي يقل وجوده تدريجيا مع تقدم العمر، فتصاب الخلية بمرض

الشيخوخة، حتى تقف الخلية تماما عن الانقسام ثم تموت. وهذا لا يحدث في الخلايا الجنسية التي لا يقل بها التيلومر نظرا إلى وجود إنزيم التيلوميريز عاملا فعالا بها دائما، مما يؤدي إلى عدم إصابتها بمرض الشيخوخة (٢٢٣، ٢٢٤).



الشكل (١٨) يوضح مكان وجود الغطاء الطرفي أو التيلومرز Telomeres في طرفي الصبغي ١ .

بعدها بعامين أي في العام ١٩٨٦اكتشف هوارد كوك Howard Cooke أن طول التيلومر يتناقص في كل مرة تنقسم فيها الخلية! وبعدها تصل الخلية إلى التوقف عن الانقسام ومن ثم الشيخوخة والموت. إذن قد بدا جليا أنه إذا وهن وقصر طول التيلومر، فقد قصر عمره أي قصر عمر الخلية وماتت، وإن طال، فقد طال عمره أي طال عمر الخلية وإن خلد خلدت، وكله موجود مسبقا في البرنامج الوراثي لكل خلية! والبرنامج بأمر إنزيم البولي ميريز Polymerase، الخاص بانقسام الدنا أو تضاعفه، يؤخر التضاعف حرفا واحدا في كل مرة تتم فيها عملية انقسام الخلية. فممنوع أن يبدأ من بداية الجديلة، حيث إن أحرف «ث ث أ ج ج ج» المتكررة غير قابلة للانقسام، وقد شبهها البعض بقطعة الحديد الموجودة في آخر رباط الحذاء، فهي لا تتآكل إذ إنها وجدت لحماية بقية الرباط أقصد بقية الدنا، لذا فعملية الانقسام تبدأ - بعد هذه الحروف التي أشرنا إليها - من بداية الكتاب الدناوي المقروء فقط.

ويحدث في كل مرة تنقسم فيها الخلية ـ كما أشرنا ـ أن ينقص من هذه القطعة الحديدية (التيلومر) حرف واحد، حتى يقصر طولها مع الانقسامات العديدة والمتكررة. وقد حدد العلماء عدد الحروف التي تختفي من التيلومر بواحد وثلاثين حرفا في كل عام تقريبا، قد يزيد أو ينقص وفق نوع الخلية. وقد قيل إن طول التيلومر يتراوح عند أفراد البشر بين ٧ آلاف و١٠ آلاف حرف لكل طرف من الصبغي. وتنقسم الخلية بناء على ضغط أو مجهود عليها، فمثلا خلايا الجلد هي الأكثر انقساما نتيجة لكثرة الضغط عليها، وكذا خلايا الشرايين أكثر انقساما من خلايا الأوردة! وإذا نظرت إلى التيلومر في خلايا الشرايين فستجدها قصيرة، وذلك لكثرة انقسامها مقارنة بخلايا الأوردة التي يقل ضغط الدم والعمل عليها، وهذا يكون السبب في أن الشرايين تتصلب وتشيخ خلاياها قصيرة التيلومر وقليلة التيلوميريز، فيصاب الإنسان بالجلطة أو تتصلب شرايينه أو تنتج من ذلك الذبحة.

وللعلم، فإنه في مرحلة التنامي الجنيني يحدث أن تتوقف جينات بناء التيلومر عن العمل، ما عدا قلة من أنسجة الجنين هي التي يستمر عمل الجينات بها، والمعنى واضح هو موت الخلية، فنحن نريد يدا ذات خمس أصابع، ولك أن تتخيل مثلا لو أن الخلايا التي بين كل إصبعين لم تمت، هل كنت ستحصل على خمسة أصابع؟ بالتأكيد لا، لكن ستحصل على خف كخف الجمل! وهكذا. وعملية التوقف والتشغيل هذه عملية دقيقة للغاية، فهناك إشارات إلى وقت التوقف تبعا لعدد معين من انقسامات خلايا معينة في نسيج معين.

ذهب البعض إلى أن طول التيلومر أو قصره ليس له أي تأثير في شيخوخة الخلية بشكل تام، لكن الذي له دور مهم في الشيخوخة هو حالة التيلومر التركيبية التي ثبت أنها تؤثر في عملية قدرة الخلية على إعادة تجديد نفسها وعلى التمايز. دعم هذا الرأي آخرون، ولكن بطريقة أخرى، فقد عزوا طول العمر أو قصره ليس فقط إلى التيلومر، لكن معها أيضا جينات أخرى. فما فائدة تلك التيلوميرات الطويلة أو التركيب المستقر، إذا كانت هناك جينات تسرع من تلف الأنسجة وتعجل بالمشيب؟ فما زاد من طول في التيلومر سوف يستهلك في الانقسام الكثير للخلايا لإصلاح تلف الأنسجة الكثير والسريع. فمن المعروف أنه خلال عملية الاستقلاب أو

الأيض Metabolism يتحول الغلوكوز والأكسجين في بيوت الطاقة - الميتوكوندريا - إلى طاقة، وينتج مع هذه الطاقة مواد أخرى ضارة، تسمى الشقوق الحرة Free radicals وعلى رغم أن جزءا منها يتحول إلى ماء وأكسجين، إلا أن الجزء الآخر يسبب تلفا في «دنا» النواة وفي الدنا الصغير في الميتوكوندريا، ويسبب أيضا تلف جدار الخلية، وما دام حدث تلف في الجينوم وتلف في جدار الخلية فأي منهما - منفردا - كفيل بموت الخلية. وقد ثبت أنه إذا تمكنا من تشغيل الجينات التي تكبح إنتاج الشقوق الحرة، فقد يؤدي ذلك إلى عدم وقوع التلف في الأنسجة، فيطول بذلك عمر الخلية. إذن فليس فقط جينات التيلومر هي المهمة في عمر الخلية، لكن أيضا جينات أخرى كما أسلفنا [٢٢٥ و٢٢٦].

وقد زعم البعض أن هناك سبعة آلاف جين تسيطر بإحكام على الشيخوخة في الإنسان، وهو ما يدل على أن مرض الشيخوخة مرض معقد وليس بالبساطة التي يعتقدها البعض. وما دام الأمر كذلك فإن النظر إلى جينات بهذه الوفرة وهذه الكمية المخيفة والسعي إلى إصلاحها أو إدخال جين محل جين آخر، أو تشغيل جين وغلق آخر، لهو أمر عسير وسخيف وبعيد عن التحقيق على الأقل في الوقت الحالي [٢٢٧]. ولا يبقى سوى النظر في عملية شاملة تتكون من العديد من الطرق العلاجية، ومنها - بالتأكيد - الساحرة الخلية الجذعية التي تحوي برنامجا كاملا للانقسام والتجدد. ولا ننسى أن خلايا المخ - مثلا - لا تنقسم، وإذا كانت الخلايا المدعمة للمخ، وهي (الخلايا الدبقية) تستطيع مضاعفة نفسها، فهذا لا يغني المخ عن الرغبة في تجنب الشيخوخة، وتجنب ذلك لا يحدث إلا بازدراع الخلية الجذعية العصبية، وهو العلاج لمرض الشيخوخة المعروف بمرض باركينسون. أي أن الخلية الجذعية تعطي لكل جهاز على حدة، فبما أن الشيخوخة - كما يقول البيولوجي البريطاني مات ريدلي - «ما هي إلا تلف متزامن في وقت واحد لأجهزة جسدية مختلفة»، فالحل هو إعادة برمجة كل جهاز على حدة كي يعود إلى الصبا والشباب. ولقد ثبت وجود الخلية الجذعية البالغة في جميع أنسجة الجسد تقريبا. ومن المعروف حتى الآن أن الخلايا الجذعية البالغة الموجودة في الأنسجة البالغة تعمل على تعويض الفاقد من الخلايا نتيجة لعملية التآكل والاستهلاك التي

يجري بها الزمن على الخلايا - وعلى كل شيء - بحكم التقدم في العمر، كما تعمل أيضا تلك الخلايا الجذعية البالغة على تعويض ما فقد من خلايا العضو والأنسجة نتيجة لجروح أو إصابات وحروق أو عمليات جراحية. وكما علمنا من قبل في الفصول السابقة أن الباحثين عزلوا الخلايا الجذعية البالغة لعضو ما - ليكن البنكرياس مثلا - ثم استزرعوها في المستنبت ونموها وجعلوها تتقسم حتى يصبح لدينا منها كميات كبيرة كافية كجرعات علاجية للمريض المصاب بداء السكري أو بسرطان البنكرياس... إلخ.

لكن المفاجأة جاءت حين ذكر بعض الباحثين العام ٢٠٠٥ أن الخلية الجذعية البالغة تشيخ وتكبر هي الأخرى، مثلها مثل أي خلية في الجسد! [٢٢٨]. والحقيقة أن أفضل خلية جذعية لدراسة ومعرفة ماهية مرض الشيخوخة، هي الخلية الجذعية المنشئة للدم. وذلك لأن خلايا الدم الجديدة عمرها قصير قد يصل إلى أيام أو أسابيع، وبالتالي فالجسم في حاجة شديدة إلى بقائها، وأي خلل في ذلك ينتج منه مرض، مما يجعل الخلية الجذعية المنشئة للدم في حالة استنفار دائم. لذا فإنها الأحق بالنظر فيها والنظر إلى الجينات التي تسيطر على عملها وبقائها وعمرها المفترض. وفسر فان ظانت V. Zant، بجامعة كنتاكي الأمريكية، شيخوخة الخلايا الجذعية، بأن الشيخوخة ستضرب الخلايا الجذعية ما دامت تحدث بها تفاعلات، وقال إنه في أثناء التقدم في العمر فإن الخلايا الجذعية المنشئة للدم تتراكم داخلها المخلفات الخلوية الضارة، وهي بدورها تعوق قابلية وقدرة الخلية الجذعية على تصنيع خلايا الدم، خصوصا في حالات الضغوط الممارسة على أماكن تصنيع الدم. وما قيل عن الخلايا الجذعية المنشئة للدم يمكن أن يقال عن الخلايا الجذعية البالغة في الجسد كله مع وجود تفاوتات بسيطة. ومن هنا تأتي الشيخوخة وتأتي معها مشكلات الألم والمرض والمعاناة.

هل للخلية الجذعية دور في حدوث الشيخوخة؟

كما أشرنا عاليه، فإن كبر أو شيخوخة الخلية الجذعية بشكل عام والخلية الجذعية المنشئة للدم بشكل خاص، يؤدي إلى شيخوخة العضو، التي بدورها تؤدي إلى شيخوخة الجسد كله. يقول العلماء إن هناك



تأثيرا كميا وكيفيا للشيخوخة في الخلية الجذعية. وإن الأكثر أهمية والأخطر تأثيرا هو التغيرات الكيفية، حيث يكون التأثير سيئا في قدرة الخلية الجذعية البالغة على الانقسام، وعلى قدرتها على تجديد نفسها، وعلى قابليتها للتنامي، وأيضا على قدرتها على الاستجابة للإشارات والمؤثرات الخارجية التي تحيط بها في بيئتها. وبما أن بيئتها عبارة عن خلايا قد ضربها المشيب وشاخت، وبالتالي فإن رسائل البيئة عبارة عن رسائل عجوز هي الأخرى أو قد تنقطع ولا تأتي، وإن أتت فإنها تأتي متغيرة مشوهة، وبما أن كل جينوم هو ابنٌ لبيئته، لذا فإن استجابة جينوم الخلية الجذعية تكون هي الأخرى استجابات من سيرحل قريبا.
كما أن هناك شيئا مهما يحدث حتى للخلية الجذعية حديثة الظهور مع مرور الأيام عليها ونتيجة للضغوط من حولها، وهو أنها تفقد أهم وأجمل خاصية امتلكتها خلية وهي خاصية المرونة. وبشكل عام إذا أخذنا لذلك مثلا، وهي الخلايا الجذعية المنشئة للدم، فإن أكثر الأشياء التي تعجل بفقدها لشبابها، هو تعرضها للمؤثرات والضغوط المفرطة stress، التي تؤدي إلى التقليل من قدرة الخلايا الجذعية على تجديد نفسها، نتيجة للإجهاد الناتج من طلب مزيد من المكونات الخلوية المكونة للدم Hematopoietic demand، كما يقل عدد الخلايا الجذعية الجديدة والمنقسمة - عن سابقتها التي أصيبت بالهرم - في عملية التوسع الخلوي التي تعد من أهم مميزات الخلية الجذعية. إلا أن البعض ادعى أن هناك خلايا جذعية لا تتأثر بالتقدم في العمر! وذلك لأنها لا تتأثر ببعض آليات الأمراض الخطيرة والمميتة كما تتأثر بها الخلايا الأخرى، وهي بذلك - على رغم قلتها - تقوم بمد الجسد بما يحتاج إليه من خلايا كافية ليقمن بها صلبه [٢٢٩].

الأدلة التي تثبت تورط الخلايا الجذعية المنشئة للدم في الشيخوخة!

على عكس ما توقع الباحثون جاءت النتائج بالدليل الواضح والقاطع، فقد اعتقدوا أن الخلايا الجذعية المنشئة للدم لا تشيخ! ذلك لأنها هي المصدر الوحيد لخلايا قصيرة الأجل وصغيرة العمر، وهي خلايا الدم، تلك التي تحيا وتموت في خلال أيام معروفة، وأقصاها حوالي ١٢٠ يوما. بيد

أن الواقع عكس المتوقع، ففي ٥ أبريل ٢٠٠٥ قال العالم الأمريكي هارتموت جيجر Hartmut Geiger بجامعة سينسيناتي بولاية أوهايو الأمريكية، إننا كنا نظن أن الخلية الجذعية قد هربت من الشيخوخة، لما تتمتع به من قدرة على تجديد نفسها والانقسام المستمر مع المحافظة على ماهيتها وكينونتها التي تميزها كخلية جذعية. لكنها ونتيجة لما يعرف بـ Replicative impairment أي التلف الناتج عن عمليات الانقسام المستمرة في خلايا جذعية شديدة الانقسام - مثل الخلايا الجذعية المنشئة للدم، والخلايا الجذعية المعوية، وخلايا العضلات الجذعية - ينتج من هذا التلف تراجع في الوظائف المنوطة بالخلية الجذعية، وبالتالي يجعلها تتقاعس عن تأدية الوظيفة كما يجب، ويجعلها تتجه كالعمياء نحو الشيخوخة المرتبطة مع شيخوخة كل الكائن الحي. وكما ذكرنا من قبل، فإن الباحثين اختاروا الخلية الجذعية المنشئة للدم كي يدرسوا عملية الشيخوخة بها. وحين جرى ذلك على حيوانات التجارب، وجدوا أن هناك موقعا على صبغي رقم ٢ في الفأر، الذي يقابله الصبغي رقم ٢٠ في الإنسان، وعلى الذراع القصيرة منه، هذا الموقع ينظم عملية الشيخوخة في الخلايا الجذعية. كما استنتج البعض أن خللا أو كسرا في ترتيب النيوكليوتيدات أو الحروف الأزوتية في جزيء الدنا بشكل عام، يؤدي إلى الإسراع بشيخوخة الخلية الجذعية المنشئة للدم [٢٣٠]. الأمر الذي جعل الباحثين يربطون بين سلامة جزيء الدنا وعافيته وبين شيخوخة الخلية الجذعية، وأن السبب الرئيس وراء شيخوخة الخلية الجذعية المنشئة للدم طويلة العمر، هو عوامل داخلية تماما، وليس عوامل خارجية فقط كما يدعي البعض. وقد دعموا زعمهم هذا بأن المصابين بالشيخوخة تكون المناعة لديهم منخفضة، كما أنهم يصابون بسرطان الدم بكثرة، الأمر الذي أرجعوه إلى تقاعس في الخلية الجذعية المنشئة للدم، التي عجزت أو كسلت عن التمايز إلى خلايا B المناعية، التي تعد أهم الأسلحة الدفاعية والمناعية في الجسد [٢٣١].

والسؤال الآن: هل الخلية الجذعية التي تكبر وتشيخ قادرة على علاج الشيخوخة؟! قد يتوقف هذا على أشياء كثيرة وعديدة، منها نوعية الخلية الجذعية ذاتها، فهل هي خلية جذعية جنينية أم خلية

جذعية من الجنين اليافع Fetal stem cell؟ وبالتالي هل هي ذات عمر أطول نسبيا من الخلايا الجذعية البالغة؟ فمصدر الخلية الجذعية يلعب دورا مهما في استخدامها لعلاج الشيخوخة. ونستطيع أن نقول إن الخلية الجذعية المنشئة للدم لا تستطيع التخفيف من أعراض الشيخوخة، وذلك لأنها وقعت بالفعل في مصيدتها المحكمة.

استخدام الخلية الجذعية الجنينية في علاج أمراض الشيخوخة

وأقصد هنا بعلاج الشيخوخة علاج كل عضو على حدة، فمثلا سوف نعطي الخلايا الجذعية الجنينية التي تمايزت إلى خلايا جلدية، نعطيها لمن يعاني مشكلة في الجلد كالترهل والتجاعيد، والقلب المسن العجوز نعطيه الخلايا القلبية التي جاءت من الخلايا الجذعية الجنينية، وهكذا مع بقية الأعضاء. والجدير ذكره أن كل ذلك يتم من خلايا جسد المريض نفسه، بعد إعادة برمجتها. وذلك بأن نأخذ خلية جلدية مثلا من المريض من دون إسالة قطرة دم واحدة منه ومن دون ألم، ثم نأخذ النواة من الخلية وندخلها في تجويف بويضة مفرغة مسبقا من نواتها، ثم نزرع هذه البويضة المعدلة والمحتوية على نواة المريض في المستنبت المغذي لمدة أسبوع، حتى تصبح جنينا بدائيا يتكون من عشرات الخلايا التي يمكننا عدها، التي تسمى عند ذلك بكيس الأرومة Blastocyst والتي هي بيت القصيد هنا، والمقصد بالتحديد هو خلايا الكتلة الخلوية الداخلية القابعة داخل تجويف الأرومة. وإليها نمد أيدينا في خفة لكي نأخذ خلايا الكتلة، التي تقبل الاستزراع بالمستنبت في استمرارية مدهشة، والتي منها تخرج الخلايا الجذعية الجنينية، وهي المنى والطلب. حيث تحوّل هذه الخلايا في وسط خاص مناسب وبمعالجات خاصة إلى خلايا جلدية متخصصة، تعاد إلى المريض في أعداد كبيرة. وهكذا نستطيع من خلية واحدة بالغة كانت متخصصة، أن نحصل على جميع أنواع الخلايا المتخصصة لكل عضو أمسكت به الشيخوخة [٢٣٢].

استخدام الخلية الجذعية للجنين اليافع في علاج أمراض الشيخوخة

يرى بعض الباحثين أن الخلايا الجذعية من الجنين اليافع - في عمر ٤ أسابيع إلى نهاية الحمل - هي أفضل من الخلايا الجذعية الجنينية ومن البالغة في علاج الشيخوخة. ذلك أنها ليست فقط تمتلك مميزات ذكرناها في الفصل الخاص عنها، خصوصا خاصية عدم التأثر بالمشاكل المناعية Antigenicity، لكن لأنها أيضا خلايا تمتلك برنامجا وراثيا تابعا للنسيج الذي منه جاءت، وهي في هذا أحسن حالا من الخلايا الجذعية الجنينية التي تحتاج إلى أن تحولها إلى متخصصة. كما أن الخلايا الجذعية من الجنين اليافع لديها قدرة على الانقسام والنمو أفضل من تلك التي في الخلايا الجذعية البالغة، كما أن الخلايا الجذعية من الجنين اليافع تمتلك برنامجا مقاوما للموت المبرمج Apoptotic إلى حد ما، وقد ثبت أن خاصية الرغبة في العودة Homing التي تتميز بها الخلايا المصنعة للدم تكون أحسن كفاءة في الخلايا الجذعية المنشئة للدم في الجنين اليافع عنها في الشخص البالغ. كما أن إنزيم التيلوميراز يكون أعلى تركيزا في الخلايا الجذعية للجنين اليافع عنها في الخلايا الجذعية البالغة، وهو ما يعطي في النهاية وقتا أطول نسبيا للخلايا للبقاء في حالة من النشاط والعطاء .

لكن لابد من أن نعلم أن الشيخوخة هي مهمة لابد من حدوثها فينا، فهي موجودة مبرمجة في أعلى درجات البرمجة في الجينوم، وهي حتمية لابد من وقوعها حتى يقود ذلك إلى الفناء والموت الذي لن نفر منه، هذا الفناء يكون منظما ومبرمجا في كل خلية من خلايا الجسد! فعملية تجديد أنسجة العضو بالخلايا الجذعية الجنينية ليست عملية دائمة إلى الأبد، وللحفاظ على شباب العضو يحتاج ذلك إلى مزيد من المدد من الخلايا، وهو الأمر الشاق في حد ذاته. لذا فنحن نستطيع أن نقول إن الخلية الجذعية بشكل عام والجنينية بشكل خاص تستطيع أن تؤخر الشيخوخة وأن تخفف من آلامها، ولكن لا تستطيع منعها أو علاجها تماما.

ولابد أن نعلم أن هذه البرمجة الموجودة في دنا الخلايا الجسدية، الخاصة بعملية الشيخوخة التي بسببها يحدث تناقص في طول الدنا في كل مرة تنقسم فيها الخلية، هذه البرمجة غير موجودة في نصف الجينوم

الموجود في الخلايا التناسلية (الحيمن والبويضة)، وبالتالي لا ينقص دناها في أثناء عملية الانقسام، ويظل ثابتا لا تجري عليه قوانين الشيخوخة الصارمة، كما جرت على الخلايا الجسدية من قبل. والإنزيم المسؤول عن ذلك هو التيلوميراز Telomerase، وهو ـ كما عرفناه في بداية الحديث ـ يعمل بشكل خاص في أثناء تضاعف المادة الوراثية للخلية، حيث يقوم بعملية تشبه التعويض والترميم للمنطقة التي تجري فيها عملية التضاعف، هذا الإنزيم له مستوى عال لا يقل أبدا. وقد يكون في هذا إجابة عن السؤال الذي طرح في أول الفصل وهو: لماذا يخلد الجينوم بينما يفنى الجسد؟ ونزيد على ذلك ونقول إن الجينوم يمر بجسر من الخلايا تسمى الخلايا الجنسية أو التكاثرية، التي لا تشيخ فيها الخلايا ولا تهرم، وبالتالي الدنا بها يجيء شابا حتى لو كان مصدره شيخا عجوزا! وفي هذا منطق عال وحكمة من قبل ومن بعد لا يعيها إلا ذوو الألباب، وذلك لأنه لو حدث ونقص الدنا في الخلايا التناسلية في كل مرة تنقسم فيها الخلايا، ما تقدم تاريخ البشرية خطوة إلى الأمام، والسبب بسيط وهو أنه كان سينقرض بعد عدد قليل من الأجيال. أما أن يظل ثابتا فهو بذلك يهدف إلى توصيل أو نقل الرسالة كاملة متمثلة في شخص كامل ذي دنا كامل ورسالة كاملة تحمله ويحملها في كل خلية في جسده، أي أن خلايا الجسد تحمل رسالتين في الوقت نفسه:

- رسالة خلود
- ورسالة شيخوخة وموت.

في الدنا نفسه يوجد التضاد، وفي التتابعات الحرفية الطويلة نفسها يوجد الخلود والموت جنبا إلى جنب.إنها سيمفونية مرنة متناغمة بارعة تُعزف داخلنا من دون أن ندري. برنامج ما بعده برنامج، إنه برنامج حي، يحس ويشعر ويتفاعل ويؤثر ويتأثر... سبحان الله!

وعموما فإن الجين الباني لإنزيم التيلوميراز هو المحك في عملية الشيخوخة، فالخلود يتعلق بهذا الجين وعمله، فإذا أردنا خلودا، أو إن شئت فقل إن أردنا طول عمر فما علينا إلا أن نطيل من عمل جين الإنزيم التيلوميريزي، وفي الوقت نفسه نبحث عن بقية المنظومة الجينية التي يعمل تحت إمرتها هذا الجين التيلوميريزي. إذ لابد أن هناك تنظيما معينا في

الخلايا الجنسية التكاثرية يجبر الجين على البقاء عاملا دائما، وهذا التنظيم مترجم في صورة الدمغ الوراثي Genetic imprinting الذي يسكت جينات ويخرسها، بينما يشغل جينات أخرى ويجعلها تعبر عن نفسها. ويجب أن نذكر التشابه بين خلايا السرطان والخلايا الجنسية في نشاط هذا الإنزيم التيلوميريزي، فما على الباحثين إذن إلا أن يقوموا بالربط بين جينوم الخلايا الجنسية والسرطانية والجسدية كي يمسكوا بالفرق بينها جميعا، عندئذ سوف يكونون قد أمسكوا بسر الشباب والخلود [٢٣٣]. ولمزيد من المعرفة انظر العنوان بالمرجع [٢٣٤ و٢٣٥].



١٩

الخلية الجذعية وعلاج العقم

في ٢٣ سبتمبر من العام ١٩٩٩ نشرت وكالات الأنباء نبأ مفاده أن مجموعة من علماء جامعة ليدز Leeds البريطانية، قد تمكنوا من زراعة خلايا المبيض لامرأة في سن اليأس، أي أن مبيضها لا يستطيع إنتاج البويضات Oocytes، لكن بعد زرع هذه الخلايا الجديدة فإن المبيض بدأ ينتج البويضات!!

وما حدث سوف يلقي الضوء ليس فقط على البرنامج الوراثي للخلايا التي زرعت والتي أُخذت من مبيض صغير نشط، لكن أيضا على الجينات الخاصة بخلايا مبيض المرأة العجوز العقيم، إذ يبدو أنها قد تأثرت بالخلايا الجديدة الشابة النشطة، وبدأ برنامجها الوراثي تُعاد برمجته Reprogrammed، ويرجع إلى الخلف في عملية تشبه إعادة شريط سينمائي للوراء لشخص عجوز حتى

«أن توجد خلية جذعية جرثومية في سطح النسيج الظهاري للمبيض... فهذا هو الجديد حقا»

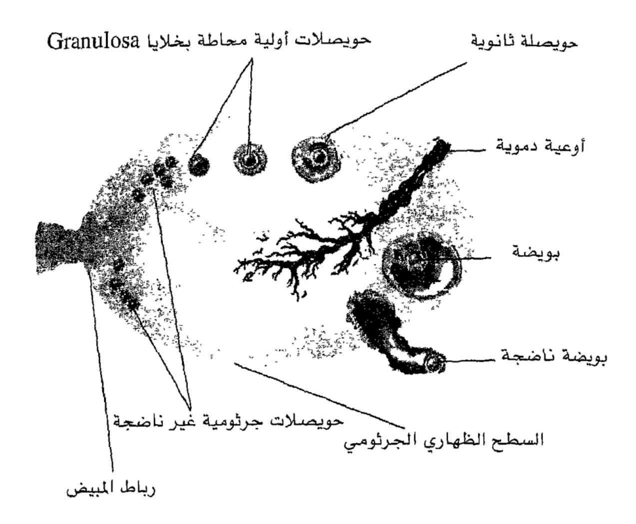
المؤلف

يعود إلى مرحلة الصِبا والشباب، وبالفعل راحت هذه المبايض تفرز البويضات. لكن ما مصدر هذه الخلايا المبيضية النشطة التي زرعت، هل جاءت من السيدة نفسها (Autologus من خلايا معينة منها)، أم جاءت من مبيض سيدة أخرى Allogeneic ولكنها شابة؟ وهنا تقفز إلى السطح وفي الحال أسئلة عن شرعية نقل هذه الخلايا في جميع الحالات.

علاج عقم المبايض بالخلية الجذعية الجرثومي (*)

في العام ٢٠٠٤ نشر الدكتور جونسون بيغليJohnson Bagley وفريقه البحثي في هارفارد، ورقة بحثية في مجلة «نيتشر» العلمية ذائعة الصيت، يقول فيها إن هناك أدلة تثبت أن مبايض الثدييات تمتلك خلايا جذعية جنسية أو جرثومية كبيرة، تنقسم وتتمايز كي تعطي الخلايا المطلوبة لتجديد الحويصلات Ovarian follicles في الأنثى البالغة [٢٣٦]. وكانت هذه نتائج مدهشة للوسطين العلمي وعوام الناس، فوجود خلايا جذعية في المبيض يعد حدثا ذا معنى كبير. فالجميع يعلم منذ عقود طويلة أن الأنثى تُولد وبها عدد ثابت من البويضات - يقال خمسمائة بويضة - قد تكونت في أثناء مرحلة التنامي الجنيني في رحم الأم، وبعد الولادة يقف هذا المعين عن العمل ولا يتكون مزيد من البويضات أبدا! وعند البلوغ فإن المبيض يعطي واحدة منها كل شهر، حتى يجف المعين ويتوقف المبيضان عن إنتاجهما وذلك في سن معينة تتوقف عندها الدورة الشهرية تسمى مجازا سن اليأس [٢٣٧]. وعلى رغم أن هذا المفهوم يتنافى مع نظرية التطور لعالم التطور الأشهر تشارلز داروين، فإنه كان مقبولا وما زال تقريبا. أما أن توجد خلية جذعية جرثومية في سطح النسيج الظهاري للمبيض Ovarian surface epithelium (OSE)، تستطيع إنتاج البويضات اللازمة لإعادة تجديد الحويصلة فهذا هو الجديد حقا (الشكل ١٩).

(*) Embryonic germ stem cell.



الشكل (١٩) يوضح المبيض والكيفية التي تتكون بها البويضة منذ أن كانت فكرة في قلب النسيج الظهاري الجرثومي، حتى قذف بها من جدار المبيض إلى حيث الدم لكي تحدث عملية النضج.

والواقع أن وجود خلايا جذعية في المبيض ـ قادرة على مد النسيج بما يحتاج إليه من خلايا أيا كان نوعها ـ هو الأقرب إلى المنطق، فنحن، كما أشرنا في الفصل الخاص بالخلية الجذعية والسرطان، ذكرنا أن السيارة لا تحمل سوى إطار واحد في حقيبتها الخلفية كغيار احتياطي Spare في حالة تلف واحد من الإطارات الأربعة التي تجري عليها. لكن عندما يتلف إطاران من إطارات السيارة الأربعة، فإن السيارة تصبح عرجاء تماما، إذ إن مساحة حقيبتها لا تكفي سوى لإطار احتياطي واحد، ولو أن مساحة حقيبتها اتسعت لعدد أربعة إطارات لما كان هناك أبدا الخوف من العطلة في الطريق والانتظار ساعات أحيانا حتى يأتينا الفني بالمدد! وقلنا إن المُصمم لم يستطع توفير مساحة داخل السيارة لأكثر من إطار غيار واحد، وذلك بسبب ضيق

المساحة لاعتبارات تصنيعية وفنية واقتصادية كثيرة. بيد أن الجسد لا يحدث به ذلك، ولا يصح أن يكون كالسيارة العرجاء التي تركن جانبا في انتظار يد المساعدة من شخص آخر، فلو حدث ذلك فيه لكان جسدا مريضا أو حتى ميتا، وما كان يجب ذلك، لأن الله كما اتفقنا من قبل هو الذي أتقن وأحسن خلقه. لذا فإن المنطق يقول إن خلايا الاحتياطي يجب أن تكون موجودة دائما، لكن في الواقع هي غير موجودة. فهي غير موجودة كشيء محسوس مجسد ثلاثي الأبعاد، وموجودة ككلمات مكتوبة من حروف أزوتية في البرنامج الوراثي العام للخلايا الجذعية في كل نسيج، تنتظر فقط كلمة كن، فيُدفع بها فقط - أي تصبح موجودة - في مكانها الحقيقي عند الحاجة إليها في زمكان ثابت ومحدد تماما. فقبل أن «يعرج» العضو تكون الخلية - إطار السيارة - الناقصة قد ركبت في زمكانها الصحيح، لدرجة أن هذا يتم من دون توقف عمل العضو ومن دون جراحة أو تخدير، فهي ميكانيكا حيوية مدهشة. والسبب في ذلك نرجعه كما أشرنا إلى البرنامج الوراثي الموجود في الخلية الجذعية لكل نسيج. والمبيضان، كغيرهما من أعضاء الجسد، نسيج به ملايين الخلايا التي تحتاج إلى صيانة وإحلال لمن يموت ويتلف من الخلايا، ومنها بالطبع خلايا الحويصلات والبويضات. وهنا كان لابد من وجود مصنع حيوي ينتج الخلايا، وهو الخلايا الجذعية للمبيض. إذن فقول إن المبيض يولد وبه عدد ثابت من خلايا البويضات، قول يخالف ليس فقط نظرية التطور الجميلة، وليس فقط يخالف المنطق والعقل، ولكنه يخالف أيضا الهندسة الجسدية التي صمم بها جسد حي مكون من تريليونات الخلايا، لا يوجد فيه فراغ واحد لاحتياطي، ويجب ألا يكون!

لكن فريقا آخر من الباحثين مثل أنتونين بوكوفسكي Bukovsky A وغيره (٢٣٩، ٢٢٨) عارضوا أن تكون هذه الخلايا الكبيرة هي خلايا جذعية جرثومية، لكنها في واقع الأمر هي البويضة المبكرة، التي تتميز بحجمها الكبير وهي في طريقها للخروج من المبيض. بيد أن جونسون بيغلي وفريقه البحثي كأنهم وجدوا أنفسهم في مأزق، فعادوا وقالوا إن ورقتهم البحثية عن الخلية الجذعية الجرثومية في المبيض غامضة وغير واضحة المعالم! لذا فلم يلبثوا أن هدموا نتائجهم التي حصلوا عليها رأسا على عقب، ووضعوا في مجلة الخلية Cell تفسيرا آخر لوجود الخلية الجذعية

الجرثومية في المبيض، وهو أن بويضة الثدييات تنشأ في أماكن بعيدة كل البعد عن المبايض، وأن البويضات مصدرها الخلايا الجرثومية الموجودة في نقي العظام! وأنها تأتي إلى المبايض عن طريق الدم، أي أن البويضات لا تأتي من المبيض نفسه!

لكن جونسون واصل أبحاثه المثيرة وقام باختبار نتائجه، فالتخلص جراحيا من المبيضين في أنثى الفأر البالغة، فوجد أن الخلية الجرثومية - التي تعطي البويضات - قد اختفت من نقي العظام. مما يجزم بأن البويضة لم يكن مصدرها نقي العظام كما ظن، لكنها جاءت إلى نقي العظام من المبايض نفسها بمصادفة مقصودة ومخطط لها! وذلك حين خرجت الخلية الجرثومية من السطح الظهاري للمبيض البالغ، ثم ألقت بنفسها في تيار الدم الجاري، وسافرت إلى مواقع تبعد كثيرا عن المبيض، وقد فعلت ذلك ليس للغرق في بحور الدم أبدا، لكن لكي تبحث فيه عن الرشد والنضج وتكون الحويصلة الأولية، كأنها أرادت أن تفسح في الزمكان لغيرها من الخلايا التي تنتظر في شوق دورها للخروج لفعل صنع الحياة. وبينما الخلية الجرثومية تبحر في بحور الدم بحثا عن النضج ثم العودة، فإنه من الطبيعي أن يبقى منها بعض الخلايا متشبثة بالدم، والتي قطعا سوف تصل إلى نقي العظام بالجسد، وقد تجد في نقي العظام مشكاة فارغة Niche فاستقرت بها، وهذا هو السبب أنه وجدها في نقي العظام. وإزالة المبيض ثم اختفاء الخلية الجرثومية من نقي العظام، لهو أكبر دليل على أن النقي ليس مصدرها، بل المبيض هو المصدر. وهذا الالتفاف البيولوجي المخادع - وما أكثره في جسد الكائن الحي - هو الذي جعل جونسون يتعجل ويقول إن نقي العظام هو منشأ البويضة، وشكرا له لأنه هو الذي نفى هذه النتيجة أيضا كما فجرها وعاد وأقر نتيجته الأولى العام ٢٠٠٤، وهي أن هناك خلية جذعية جرثومية مصدرها المبيض، كما وجد علاقة بين نقي العظام والمبيض، حيث يقوم الأول بتنظيم عملية إنتاج البويضة من الثاني في كل مرة تخرج فيها من المبيض! [٢٣٦]. وبذا يمكننا الاستفادة من هذه الدراسة، ففي المختبر يمكن أن نأخذ الخلية الجرثومية، التي تخرج من السطح الظهاري للمبيض، ثم نحولها في وسط خاص إلى بويضة سليمة ناضجة، وبذا قد يمكننا علاج فشل المبايض في إنتاج بويضات كاملة النضج، وأيضا التغلب على مشكلة عقم المبايض نتيجة للتقدم في السن.



وفي جامعة هارفارد فكر كيفين إيغان Kevin Eggan وكيتيKitai Kim في العودة إلى المستنبت الذي منه تحولت الخلايا الجنسية الأولية إلى الأجسام شبيهة الأجنة Embryoid bodies، التي تحوي داخلها جميع أنواع الخلايا، وقاما بإطالة فترة بقاء الأجسام شبيهة الأجنة في المستنبت لمدة ٢ إلى ٣ أسابيع، مع إضافة عوامل نمو مناسبة لتحويل الخلايا الجرثومية الجنينية - التي جاءت أيضا من الخلايا الجنسية الأولية - إلى خلايا جنسية ذكرية يمكن عزلها في المختبر. وبالفعل حصلا على حيوانات منوية لكن من دون الذيل! بيد أنه حينما خُصبت به البويضة حدث امتزاج للمحتوى الوراثي لكل منهما ونتجت خلية مخصبة سليمة، أي جنين سليم.

الخلية الجذعية من مخلفات الشفط الحويصلي Follicular aspirate

وجد باحثون في جامعة سنغافورة القومية بقيادة الدكتور Heng BC أن ناتج الشفط الحويصلي يكون غنيا بالحويصلات المبيضية غير الناضجة Immature ovarian follicles التي تمتلك إمكان تحويلها إلى خلايا جذعية، والتي إليها ترجع مقدرة المبايض على إعادة تجديد الحويصلات. ورشحوا منطقة Granulosa في الحويصلة المبيضية غير الناضجة لتكون المخبأ والمخزن لخلايا هي في حقيقة الأمر خلايا جرثومية جسدية، التي ستعطي في ما بعد الخلايا الجذعية الجرثومية، التي بدورها تمتلك المقدرة في برنامجها الوراثي على العودة إلى خلايا جذعية عامة، واستشهدوا على نتائجهم تلك بما وجدوه في مبايض حشرة الدروسوفيلا [٢٤٠].

علاج العقم باستخدام خلية المبيض الجذعية البالغة

في أبريل ٢٠٠٦ قال أنتونين بوكوفسكي إنه استطاع في مستنبت به أنسجة من مبيضين، أخذت أنسجة أحدهما من سيدة في فترة ما قبل البلوغ أو في سن بدء الدورة الشهرية، والآخر من سيدة في سن اليأس أو انقطعت عنها الدورة الشهرية، استطاع أن يحصل منهما على البويضة بعد معالجات خاصة بذلك. وعزا ذلك لوجود خلية المبيض الجذعية البالغة في نسيج المبيض، والتي قال إنها ليست فقط خلايا جذعية بالغة متعددة القدرات، بل هي خلايا جذعية بالغة كاملة القدرات Totipotent، مما يمكن الباحثين من أخذ خلايا من مبيض



السيدة التي لا تنجب - لعدم وجود الحويصلة الأوليةPrimary follicle بمبيضها أو نتيجة لضعف البويضة الناتجة منها بسبب تقدمها في السن - ثم استنباتها في المختبر لتوجيهها لإعطاء البويضة. وبذلك نكون قد تمكنا من شيئين، الأول هو حصول السيدة على طفل مطابق لها وراثيا، لأنه أتى من بويضة منها، وليست مخالفة وراثيا ودينيا بالحصول عليها من سيدة أخرى، والشيء الثاني هو عدم الخوف من مشكلة اللفظ المناعي والمشكلات الخطيرة المصاحبة لذلك. كما وجد بوكوفسكي أن خلايا المبيض الجذعية كاملة القدرات يمكن أن تعالج الأمراض الانحلالية Degenerative diseases في المريض نفسه [٢٤١].

خلايا تناسلية ذكرية من الخلية الجذعية البالغة من نقي العظام

وفي مايو ٢٠٠٦ نشرت ورقة بحثية عن نجاح مجموعة من باحثي معهد وراثة الإنسان بجامعة غوتنجن الألمانية، نجاحهم في تحويل الخلايا الجذعية البالغة في نقي العظام Adult bone marrow stem cell إلى خلايا تناسلية ذكرية Male germ cells، وذلك حين استغلوا ما تتمتع به الخلية الجذعية البالغة من قدرة فريدة بها، وهي تكسيرها الحواجز الطبقية الجنينية أو ما يعرف بخاصية اللدونة. وعلى رغم أن كلا من الخلايا التناسلية والخلية الجذعية من نقي العظام تنتميان إلى الطبقة الجنينية نفسها وهي هنا الميزوديرم، فإنه لا يقلل من إمكان تحويل الخلايا الجذعية البالغة من نقي العظام إلى خلايا أي طبقة جنينية أخرى، كما عرفنا من قبل وكما سنرى في بقية الفصول [٢٤٢].

استخدام خلايا شبيهة بالخلايا الجذعية الجرثومية في علاج العقم

من نسيج الخصية تمكن الدكتور لي دي Lee D. R الكوري الجنوبي وفريقه البحثي في جامعة بوكون شا في سول من الحصول على خلايا ذكرية تشبه الخلايا الجذعية الجرثومية البالغة Male germ stem cell-like cells (GSC-LC) من أنسجة خصية مريض يعاني عدم قدرته على إعطاء حيوانات منوية Non-obstructive azoospermia، التي تنتج بسبب عيب جيني وليس انسدادا خلقيا في خصيتيه. بعد ذلك أخذت هذه الخلايا وفي بيئة غذائية خاصة جرى توجيهها كي تتمايز إلى خلايا جنسية ذكرية، والتي



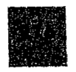
حين عرضت إلى بويضة في أنبوبة الاختبار حدث إخصاب! مما مكن الزوج غير القادر على إنتاج حيوانات منوية بشكل طبيعى، من إنتاجها في المختبر، ومن ثم المقدرة على الإنجاب (٢٤٣).

الخلايا الأولية وعلاج العقم Precursor cells

في العام ٢٠٠٥ تمكن علماء بريطانيون في المختبر من الحصول ـ من الخلية الجذعية الجنينية ـ على الخلايا الأولية التي ستصبح في ما بعد حيوانا منويا أو بويضة. وهو ما يمكننا مستقبلا من الحصول على الحيمن والبويضة اللازمين لعلاج العقم في داخل المختبر وليس من مكانيهما الطبيعيين في خصيتي الرجل ومبيضي المرأة. ومن الفوائد السريعة من وراء هذه النتائج، إمكان التعرف على الأسباب التي تجعل بعض السيدات وبعض الرجال لا يستطيعون على الإطلاق تكوين أو تصنيع الخلايا التناسلية اللازمة للإنجاب بشكل طبيعي، الذي قد يكون بسبب وجود مواد قاتلة أو مواد سامة في البيئة المحيطة تحول دون تصنيعها. فقد وجد بعض الباحثين أن الملوثات الكيميائية مثل مبيدات النباتات والحشرات التي تتشابه في مفعولها مع بعض الهرمونات، تعرقل سير مراحل التنامي الطبيعية اللازمة لتكوين الحيمن أو البويضة، خصوصا في مراحلها الأخيرة، وبذلك تمنع استكمال عملية تكوينهما بشكل تام وسليم، الأمر الذي ينعكس في شكل مواليد مشوهة، أو في عقم، أو في سرطان يصيب الخصية أو المبيض. ومن فوائد تمكن الباحثين من الحصول على الحيمن والبويضة من الخلية الجذعية الجنينية في المختبر، كما يقول الطبيب هاري مور Harry Moore أستاذ التكاثر بجامعة شيفلد بالمملكة المتحدة، أنه يمكن من خلال ذلك دراسة مراحل التنامي المبكرة جدا في تكوين المبيض والخصية في الإنسان، وبالتالي الوقوف على الآلية التي يتم بها التكوين الطبيعي للخلايا التناسلية، والتعرف على مواضع الخلل بمقارنتها بالخلايا التناسلية المصابة.

كيفية الحصول على الخلايا التناسلية من الخلية الجذعية الجنينية

من خلايا جذعية جنينية استطاع الباحثون الحصول ليس فقط على جميع الخلايا الجسدية، لكنهم أيضا تمكنوا من الحصول على الخلايا التناسلية Germ cells (٢٤٤)، ولقد استخدموا عامل النسخ Oct-4 كي يتأكدوا



من حصولهم على الخلايا الجنسية المنقسمة وغير المتمايزة، التي وجهوها بعد ذلك لكي تتمايز لما يبغون من خلايا تناسلية، فإما بويضة وإما حيمن. وفي جامعة بنسلفانيا الأمريكية، أكد هانز سكولر Hans Scholer أنه استطاع أن يحصل على البويضة من الخلايا الجذعية الجنينية لفأر، بيد أن عملية إخصابها بحيمن لم تنجح.

الخلية الجذعية من بطانة الرحم Endometrium

بالعقل بدأ بعض الباحثين الأستراليين يدركون أن الخلية الجذعية توجد حيث توجد انقسامات خلوية كثيرة، وبطانة الرحم أو ما يسمىEndometrium ، منطقة خلقت لتنقسم وتنقسم. فهي التي تتعرض لكل احتكاك في سطح الرحم الداخلي، وهي التي يحدث فيها فقد خلايا بالملايين كل يوم وكل شهر من جراء الدورة الشهرية، مع ما يصاحبها من التئام وإعادة بناء، لذا فقد حق القول عليها أنها منطقة شديدة الخلايا المنقسمة، وبها تكمن خلايا جذعية بالغة [٢٤٥]. تؤخذ هذه الخلايا وتستنبت في مستنبتات خاصة وتحول إلى بويضات، تكون بالطبع مطابقة وراثيا لصاحبتها، ومن ثم يمكن حل مشكلة العقم لديها. أيضا تفيد هذه النتائج في علاج سرطان والتهابات الرحم وغيرها.

الحصول على الخلايا التناسلية من خلايا جسدية

لكي يحصل الباحثون على خلايا جذعية جنينية، التي منها سوف يحصلون على الخلايا الجنسية المطلوبة لعلاج العقم، فإنهم يقومون بتفريغ بويضة من نواتها أي من طاقمها الوراثي، ثم يستبدلونها بمادة وراثية من خلية جسدية أخرى للمريض الذي يرجى علاجه من العقم، ولتكن مثلا خلية جلدية بالغة، ثم تعرض هذه الخلية الجديدة ـ لا لحيمن ـ لكن لمواد غذائية وكيميائية وصدمات كهربائية تجعلها تدخل في عملية انقسام تنتهي بها إلى جنين! من هذا الجنين وفي الأيام الأولى المبكرة جدا من حياته وهو في طور الأرومة Blastocyst نفتح ونمد أيدينا ونأخذ الخلية الجذعية الجنينية، التي سوف نحولها في المختبر إلى خلايا تناسلية. وبهذه الطريقة سيتمكن العلماء من عدم البحث عن متبرع بالبويضة أو الحيمن. لكن وجد الباحثون أن هذه

الطريقة لها عيب، وهو تغير في التركيب الكروموسومي للخلية، خصوصا بعد تعرض نواة المريض الجسدية لمواد ومحفزات خاصة في المختبر، تجعلها تحدث ما يعرف بإعادة البرمجةReprogramming ، وتتصابى وتعود إلى طور جنيني مبكر أو ما يعرف بالخلية الجذعية الجنينية. الأمر الذي جعلهم يعودون للبحث عن خلية جذعية جنينية جاءت بشكل طبيعي ثم يوجهونها في المختبر كي تعطي «حيمن» أو بويضة (٢٤٦).

بيد أن هذه الطرق سوف تثير تساؤلات دينية وأخلاقية لا تنتهي، فمن الواضح أن هذا الالتفاف لعلاج العقم ينافي الطريقة الطبيعية، التي من خلالها نحصل على بويضة من المرأة وحيمن من الرجل، ثم يجري الإخصاب إما داخل الرحم أو على أقل تقدير في أنبوبة الاختبار أي في المختبر، وفي كلتا الحالين هناك رجل وامرأة هما مصدر الخليتين التناسليتين. وكما تقول الدكتورة أنّا سمادور Anna Smajdorفي الكلية الإمبريالية في لندن إن الأمر بات خطيرا، إذ إنه بهذه الطريقة يستطيع الرجل أن يعطي بويضة من إحدي خلاياه الجسدية البالغة، وكذا المرأة تستطيع أن تعطي «حيمن»! الأمر الذي يمكن المثليين من الرجال Gay والنساء Lesbian أن يكون لهم أطفال مطابقون لهم وراثيا! ومن هنا تجيء تساؤلات خطيرة عن جدوى استخدام الخلية الجذعية في علاج العقم بهذا الشكل، ومن هم الأحق أخلاقيا ودينيا باستخدامها؟ وهل يكون مجديا أن نحصل على أطفال بعد أن نكون قد ضربنا بالأخلاقيات والدين عرض الحائط؟! لذا فنحن نترك هذا الأمر للدين ولرجاله المستنيرين لكي يدلوا بدلوهم بعد أن يتفهموا جيدا المعلومة العلمية التي حاولنا جاهدين أن نبسطها لهم.

ولابد لنا أن نلفت النظر إلى أن الأمر يختلف في عالم الحيوان، الذي قد يكون المستفيد الأول من كل هذه الالتفافات حول قوانين البيولوجيا والطبيعة والكيمياء.



20

الخلية الجذعية وعلاج الصلع والأمراض الجلدية

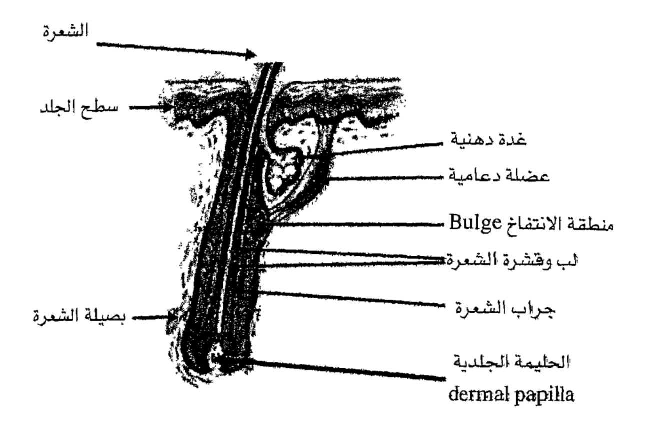
«كيف تنبت الصحراء الجافة الجـرداء خـضـرة وارفـة من دون ماء؟!»

المؤلف

لي صاحب فقد في عمر مبكر جزءا كبيرا من مقدمة شعر رأسه، وهو الشيء الذي أقلقه تماما! واعتبر صاحبي موضوع فقد شعره مبكرا، وهو في صدر الشباب، عيبا خطيرا، وراح يسأل هنا وهناك عن الحل، واجتهد في سؤال المختص وغير المختص، وذهب إلى العطارين عسى أن يجد لديهم ما ينبت به شعره ويداري به عيبه. ليس هذا فقط، بل راح يشكو مصيبته إلى كل الناس ويسألهم عن حل لشعره المفقود، وهو حينئذ يمزح معهم بذكاء لكي يخفف من ثقل عيبه على نفسه. وتساءل بينه وبين نفسه: لمَ حدث هذا لي؟! ولماذا يصلع ناس ولا يصلع أناس آخرون كثيرون؟ بل لماذا لا تفقد المرأة شعرها كما يحدث للرجل؟ وظل يسأل حتى علم أن مرضه ورثه بسبب جين مرتبط بالجنس، لذا فهو يظهر في جنس الرجال أمثاله بينما لا يظهر في جنس النساء.



والواقع أن مشكلة فقد شعر الرأس مشكلة قديمة جدا، ويذكر أن طبيب الأمراض الجلدية في مصر القديمة حاول علاج فقدان الشعر، فكون مزيجا من دهون التماسيح وروث جاموس النهر! واستخدمها كوصفة مهمة في علاج سقوط الشعر. واليوم تغير كل شيء، وطرق العلاج باتت مختلفة تماما عما سبق، والطب الجزيئي بات ذا شأن كبير، وها هي البيولوجيا تميط اللثام عن بعض من مكنون أسرارها التي لن تنضب، وتمنحنا إحدى دررها النفيسة. فاليوم قد أصبح حلم صاحبي الأصلع حقيقة، فها هي الأنباء تزف إليه وغيره من الصُلَعَاء نبأ إمكان إنبات الشعر من رؤوسهم! ولم يصدق كغيره من الصُلَعَاء ما سمع، فقد كان رغم تفاؤله مستبعدا الأمر إلى حد الاستحالة، إذ كيف تنبت الصحراء الجافة الجرداء خضرة وارفة من دون ماء؟! ومعذور صاحبي فهو لا يدري أن الصحراء تحتها قيعان الأنهار تجري، تريد فقط من ينبشها لتنسلخ من ماضيها السرمدي! ذلك الماضي المنثور في الجينوم والمحفوظ في خلايا الرأس. وجاء الحل كما سيجيء دائما في المستقبل لعلاج العديد من الأمراض مستحيلة الشفاء، فالماء الذي يُنطِق الصحراء بالخضرة هو الخلية الجذعية، والواقع أنها ليست الخلية الجذعية الجنينية التي نأخذها من الجنين في عمر الأيام الخمسة الأولى تقريبا، ولكنها الخلية الجذعية البالغة، أو ما يسمى تحديدا خلية جراب أو غمد الشعرة الجذعية Hair follicle stem cells، والتي تمتلك قدرات متعددة تستطيع بها منافسة الخلية الجذعية الجنينية على عرش مملكة الخلايا وافرة القدرات Pluripotent [٢٤٧]، وبذا تكون مقدرة الخلية الجذعية البالغة للشعر على إعطاء العديد من الخلايا المتخصصة، قد أضافت صفة جديدة إلى صفة اللدونة التي تتميز بها الخلايا الجذعية البالغة في كل الأنسجة، وهي صفة كما قلنا جعلتها ليس فقط تقترب من عرش الخلية الجذعية الجنينية بل وتتقدم عليها. وذلك نظرا، ليس فقط إلى سهولة الحصول عليها، وليس فقط إلى عدم وجود مشكلة مناعية عند استخدامها، ولكن أيضا - وهو المهم - لعدم الحاجة إلى قتل الجنين للحصول عليها كما فعلنا من قبل مع الخلية الجذعية الجنينية. ولكي تتضح الرؤية أمامنا أكثر يجب أن ننظر إلى هذا الشكل البسيط (الشكل ٢٠) الذي يوضح تركيب الشعرة.



الشكل (٢٠) يوضح تركيب الشعرة، ويبين منطقة الانتفاخ Bulge area الغنية بالخلايا الجذعية.

الخلية الجذعية لجراب الشعرة Hair follicle stem cells

كان أول من عرف وعزل خلية جراب الشعرة الجذعية من فأر، هو الباحث جورج كوتساريليز George Cotsarelis وفريقه البحثي بجامعة بنسلفانيا الأمريكية، وهي خلايا توجد في المنطقة المنتفخة Bulge area من جراب الشعرة، التي تحوي بجانب خلية جراب الشعرة الجذعية، العديد من خلايا الجلد الجذعية، كالخلية الجذعية الظهارية، وخلية الميلانين الجذعية [٢٤٨].

والخلية الجذعية بجراب الشعرة هي المسؤولة عن إعادة تكوين جراب الشعرة، ومن ثم تكوين الشعرة مرات ومرات. كما أن الحصول عليها أمر يسير وليس صعبا كغيرها من الخلايا الجذعية الأخرى، وهي تنمو وتنقسم في المختبر بشكل جيد وتعمل الخلية الجذعية لجراب الشعرة حين يتقلص الجزء السفلي من الجراب استعدادا للموت والسقوط، إن الحليمة الجلديةDermal papilla المحيطة بالشعرة - التي تعمل كبوابة لتغذية الشعرة - ترتفع لتقترب من المنطقة

المنتفخة من الجراب والمملوءة بالخلايا الجذعية، ثم تفرز الحلمة الجلدية مواد كيميائية تعمل كإشارات تجعل خلايا جراب أو غمد الشعرة الجذعية Hair follicle stem cells ترتب نفسها، وتغير من برنامجها الرهيب المدهش، وتتجه نحو الانقسام، ثم الهجرة حيث مكان الحاجة إليها، كما أن موت خلايا الشعرة القديمة يعد أيضا إشارة صارخة صريحة لطلب المدد من الخلية الجذعية للشعرة. وتنقسم الخلايا الجذعية عموما ـ كما علمنا من قبل ـ إلى نوعين من الخلايا: الأول مطابق لها تماما، أي خلايا جذعية ـ أي أنها تجدد نفسها ـ والثاني خلايا جنسية Progenitor cells، وهي المرحلة الوسطية بين الخلية الجذعية والخلية المتخصصة، ثم تتخصص هذه الخلايا الجنسية ـ بناء على إشارات كيميائية تأتيها من خلايا الحلمة أو من خلايا البشرة، ومن خلايا أخرى مشاركة ـ إلى جميع الخلايا المتممة لبناء وتكوين الشعرة، وهي خلايا ساق الشعرة وخلايا غمد جذر الشعرة الداخلي والخارجي.

وعموما فإن فهم الباحثين لطريقة عمل الإشارات بين خلايا الشعرة الجذعية وحلمة الجلد ومعرفة طبيعة العلاقة بينهما، سوف تجعل الباحثين ـ يوما ما ـ يتمكنون من إعادة إحياء خلايا جراب الشعرة الساكنة وبعثها من مرقدها إلى الحياة من جديد، وستمكنهم أيضا من تحويل الجراب الرقيق صغير الحجم إلى جراب طرفي.

وبطرق بديلة حاول الدكتور كن واشينايك Ken Washenik استنساخ خلايا جراب الشعرة في محاولة للإكثار منها لحقنها في فروة رأس المريض.

والآن تحقن الخلايا الجذعية في فروة الرأس بكميات مناسبة كافية مرة أو مرتين، كل حسب استجابته. على الرغم من أن هناك كثيرين من الصُّلَعَاء انبتت رؤوسهم الشعر كما تنبت الأرض البقل، لكن البعض لم يستجب جيدا للعلاج، ولا يدري العلماء السبب في ذلك. وبشكل عام فإن المتخصصين متفائلون جدا من استخدام الخلية الجذعية لجراب الشعر في العلاج، كما أن مشكلة المناعة ولفظ الجسم للخلايا الغريبة عنه لم يقابلها الباحثون في أثناء استخدامها في العلاج، وهو أمر وفَّر عليهم الكثير من جهد البحث عن طُرق تمكنهم من تجنب اللفظ المناعي، كما أنه في الوقت نفسه جعلهم يتساءلون ويفكرون في السبب وراء ذلك، فقد يكتشفون في الخلايا الجذعية لجراب الشعر السر المناعي كله.

وكما أشرنا عاليه إلى القدرة العالية لخلايا جراب الشعرة الجذعية على إعطاء العديد من الخلايا المتخصصة، ومن ثم علاج العديد من الأمراض، فإن الباحثين في شركة «أنتيكنسر» AntiCancer - في سان دييغو بالولايات المتحدة الأمريكية - أعلنوا في التاسع عشر من ديسمبر العام ٢٠٠٥ أنهم تمكنوا من إصلاح عصب القدم لفأر تجارب، كانوا قد أحدثوا فيه الإصابة عن عمد، ثم حقنوه بالخلايا الجذعية المستخلصة من جراب الشعر، وكانت النتيجة مدهشة حين استطاع الفأر المشي مرة ثانية على قدمه. والآن يحاول الباحثون في الشركة الأمريكية حقن الخلايا الجذعية من جراب الشعرة من الإنسان في فأر تجارب مصاب بتهتك في أعصاب القدم ليروا كيف تعمل، وليعرفوا قدرتها المحتملة في علاج الأمراض الانحلالية Degenerative diseases والعصبية. وبذا يكون لدينا فرع جديد في الطب يعرف بالطب التجديدي Regenerative medicine، الذي سيكون المحرك الأول والأخير فيه هو الخلية الجذعية، خصوصا خلايا جراب الشعرة [٢٤٧].

خلايا جذعية جلدية تنبت الشعر من جديد

ذكرت الباحثة إيلين فوشذ Elaine Fuchs بجامعة شيكاغو الأمريكية، في حديث لها نشر على شبكة الإنترنت في ٧ يناير العام ٢٠٠٠، أنها عرفت خلية في الجلد تمتلك نفس خواص الخلية الجذعية من حيث قدرتها على تجديد نفسها بشكل مستمر، وإعطاء معظم أنواع الخلايا تقريبا، خصوصا خلايا البشرة وخلايا الشعر.

استخدام الخلية الجذعية المنشئة للدم في علاج الصلع وداء الثعلبة

أيضا استخدمت الخلية الجذعية المنشئة للدم في علاج الصلع وداء الثعلبة الشمولي أو العام Alopecia، حين زرع باحثون في جامعة بازل بسويسرا الخلايا المصنعة للدم في مريض عمره ٤٠ عاما يعاني سرطان الدم النخاعي المزمن (Chronic myeloid leukemia (CML، وأُخذت هذه الخلايا من أخيه، وكان المريض يعاني فقدا في شعره في معظم جسده، حتى في الرموش والحواجب، نتيجة للعلاج الكيماوي، وبعد ٤٠ - ٥٥ يوما من عملية زرع الخلايا الجذعية لاحظ الجميع نمو الشعر في منطقة الذقن وجفون العين والحواجب وفي أعلي رأس المريض، الأمر الذي بشر بمولد علاج جديد، ليس فقط للصلع،

ولكن لداء الثعلبة الشامل، ما جعل الباحثين يفترضون أنه - داء الثعلبة - مرض مناعي ذاتي مزمن (٢٤٩). وسقوط الشعر نتيجة لداء الثعلبة العام يختلف عن سقوطه نتيجة استخدام العلاج الكيماوي في علاج السرطان. ففي الأول لن يعود الشعر من نفسه، أما في الثاني فإن الشعر يعود مرة ثانية بشكل طبيعي بعد التوقف عن العلاج الكيماوي. وقد علل بعض الباحثين سبب مقدرة الشعر على العودة بعد العلاج الكيماوي، بأن الخلايا الموجودة في منطقة الانتفاخ Bulge cells، والخلايا المكونة لجراب الشعرة، لديها بروتين يسمى، «كافيولين - ١» Caveolin -1، وهو بروتين مسؤول عن تصحيح عملية إعادة نمو الشعرة، سواء في حالات النمو الطبيعي للشعرة أو بعد العلاج الكيماوي، حيث تُعَبر عنه جميع الخلايا في جميع مراحل نمو الشعرة (نمو - سكون - ارتداد)، لذا فإن الشعر ينمو بشكل طبيعي بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي (٢٥٠).

التجميل بالخلية الجذعية

لم يقتصر استخدام الخلايا الجذعية للشعر والجلد على علاج الصلع، بينما غزت الخلية الجذعية - بما تمتلكه من قدرات عديدة - علاج الحروق الجلدية، التي تعتبر من أشد وأخطر الإصابات ألما وعذابا على الجسد والنفس. وكلنا يعرف أن عذاب النار يكون بحرق الجلد نظرا إلى أهميته بالنسبة إلى الإنسان، فهو ليس واقيا وحافظا للجسد من الميكروبات ومن البرودة والحرارة فقط، ولكنه أيضا غني بالنهايات العصبية، ومن هنا يجيء الألم الذي لا يطاق ساعة التعرض للنار. وقد استطاع الباحثون تعويض الجلد المحروق بآخر سليم وجديد بواسطة الخلية الجذعية لجراب الشعرة وللجلد أيضا Skin stem cell.

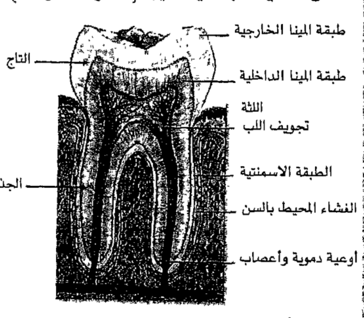
إذن فخلية جراب الشعرة الجذعية تبشر بعلاج أمراض كثيرة، وهي ليست فقط تعالج الصلع وبعض أمراض الجلد، بل إنها تستخدم في علاج أمراض خطيرة على رأسها الأمراض العصبية، والبصر المفقود كما سبق أن أشرنا.





الخلية الجذعية وعلاج الأسنان

تطرق الخلية الجذعية الساحرة مبشرة كل باب، ومنها باب أمراض الأسنان، وتخبرنا بأنها ما كانت لتنسى آلة مضغ وطحن الطعام، التي من دونها يكون الإنسان قد فقد متعة الطعام ولذته. ويجب أولا أن نتعرف على تشريح السن لكي نتابع عمل الخلية الجذعية عليها (انظر الشكل ٢١).



الشكل (٢١): يوضح تركيب السن من التاج والجذر، والتاج عبارة عن طبقة المينا الخارجية Enamel في سطح السن، تليها طبقة المينا الداخلية Dentin، ثم تجويف لب السن Dental pulp، والذي به النسيج الحي للسن، لذا فهو مصدر خلية لب الأسنان الجذعية.

«جاء الوقت الذي يحفظ فيه الآباء أسنان أطفالهم غير الدائمة في بنوك خاصة للخلايا الجذعية»

المؤلف



تجديد أنسجة الأسنان بواسطة خلايا لب الأسنان الجذعية

في اليابان، وتحديدا في جامعة كيوشو، استطاع نكاشيما Nakashima M ومساعدوه تجديد لب السن في طبقة المينا الداخلية Dentin، إذ إنه قد بات معروفا اليوم أن نسيج لب السن يحوي خلايا لب الأسنان الجذعية Dental pulp stem cells (DPSCs)، التي لديها القدرة على التحول إلى خلايا الأسنان الأم Odontoblasts التي بدورها تتحول إلى عظام طبقة المينا الداخلية، وذلك حين توضع هذه الخلايا في السقالة scaffold، أو في البيئة المحاكية لبيئتها الطبيعية المناسبة، مع إضافة عوامل حفز خاصة ببناء العظم مثال Bone morphogenetic proteins (BMPs) [٢٥١].

ومن اليابان إلى القارة الأمريكية الشمالية، وتحديدا في الولايات المتحدة بجامعة بوسطن، تمكنت الباحثة باميلا بيلايك Pamela Yelick وفريقها البحثي من استخدام الهندسة الحيوية في إنتاج أنسجة الأسنان. وذلك حين زرعوا خلايا الأسنان الجرثومية Tooth germ cells في سقالة خاصة، ثم وُضع الجميع في بيئة أنسجة الأسنان، فحصلوا على تراكيب تشبه تركيب الأسنان. ودعم ذلك ما جاء من أنباء من الجانب الآخر من الأطلسي حيث لندن، حين تمكن بول شاربز Paul Sharpe's وفريقه البحثي من إعادة برمجة خلايا اللحمية والميزنكيمال Mesenchymal cells - لم يكن مصدرها أنسجة الأسنان - وذلك حين وضعها جنبا إلى جنب مع خلايا الفم الظهارية الجنينية Embryonic oral epithelium، فتحولت خلايا اللحمية العادية إلى خلايا اللحمية الجذعية Mesenchymal stem cells، التي تحولت بدورها - بتوافر بيئة مماثلة لبيئة الأسنان وهي فم المريض في هذا البحث - إلى تراكيب تشبه تماما تراكيب الأسنان التي نمت بشكل طبيعي. وهو أمر مبشر جدا، خصوصا لأولئك الذين فقدوا جزءا ما من أسنانهم، فما يضرهم إذا أخذ الباحث منهم خلاياهم الجذعية، ليحولها في المختبر إلى خلايا أنسجة الأسنان، ثم يزرع الجميع في المنطقة المراد علاجها. كما استطاعت باميلا ومساعدوها أيضا الحصول على أنسجة الأسنان من خلايا برعم السن لفأر، وذلك حين زرعوا هذه الخلايا التي حصلوا عليها من فئران عمرها ٣ و٧ أيام في سقالة خاصة، والتي بدورها زرعت في فم فأر بالغ لمدة ١٢ أسبوعا، ثم حصدت وجمعت بعد ذلك، وبفحصها تبين أنها تحوي أنسجة أسنان [٢٥٢].



ويرى البعض أن الوقت بات قريبا جدا حيث سيتمكن طبيب الأسنان أن يستحث بقايا سن مكسورة أو تالفة كي تنمو لتعطي سن كاملة سليمة، أو أن ينقل نسيج أسنان - أُنتج بالهندسة الحيوية وبه خلايا جذعية - إلى الضرس التالف أو المكسور لكي يحثها وتحثه على تكملة ما أفسد الزمن والطعام، مما يمكن المريض من استعادة الضرس أو السن كاملا.

خلايا الأسنان الجذعية من الطفل حديث الولادة Postnatal stem cells

في ٢١ أبريل من العام ٢٠٠٣ أعلن العلماء بمعهد الصحة القومي الأمريكي أنهم اكتشفوا مصدرا جديدا مهما جدا وغير متوقع للخلايا الجذعية، التي سوف تكون أحد أهم فتوحات الخلية الجذعية في العلاج والأبحاث. والمصدر هو أسنان الأطفال! نعم أسنان الأطفال الصغار غير الدائمة Deciduous teeth التي تتساقط منهم في عمر السابعة أو الثامنة، وتلقي بها الأمهات والآباء في سلة الفضلات أو في عين الشمس لكي تأخذ منا «سن حمار وتعطينا سن غزال!». لب هذه الأسنان هو مصدر غني بخلايا ما بعد الولادة الجذعيةPostnatal stem cells [٢٥٣]، وأصل الموضوع يرجع إلى الوراء عامين أو أكثر، حين كان الباحث الأسترالي غرونسوز Gronthos يعمل ضمن فريق بحثي تحت إمرة الدكتور سونغتاو شي Songtao Shi، في معهد الصحة القومي بالولايات المتحدة الأمريكية العام ٢٠٠٠، حين وجدوا داخل لب الأسنان البالغة مستعمرات من الخلايا الجذعية! الأمر الذي دفع سونغتاو إلى التفكير في الأسنان اللبنية التي قد تكون من باب أولى بها هذه النوعية من الخلايا الجذعية. ومن المفارقات اللطيفة أن ابنة سونغتاو كانت في السادسة من عمرها آنذاك، وكان فمها يقذف بالأسنان اللبنية الملتهبة، كما يقذف باطن الأرض بنيرانه البركانية المتقدة، فأخذها وفحص لبها، فأخرج منها خلايا جذعية تفوق تلك التي حصل عليها من الأسنان البالغة! فالطفل في عمر ستة شهور تقريبا تبدأ أسنانه اللبنية في البزوغ لأول مرة، وفي حوالي عمر ستة أعوام تبدأ الأسنان اللبنية نفسها، التي قد تصل إلى عشرين سِنا، تبدأ في السقوط واحدة تلو الأخرى! والطفل ما بين بزوغ أسنانه وسقوطها لا يدري الكنز الذي يقذف به فمه، ومن ثم تستبدل بأسنانه اللبنية أسنان تنبت من اللثة، كما ينبت البقل من الأرض، لكن ليست لكي تستبدل بعد سنوات ست كسابقتها بل لتبقى دوما.

وكما قال سونغتاو شي: «أظن أنه قد جاء الوقت الذي فيه يحفظ الآباء أسنان أطفالهم غير الدائمة في بنوك خاصة للخلايا الجذعية، كما فعلوا من قبل مع دم الحبل السري بعد الولادة مباشرة، الذي يزخر أيضا بالخلية الجذعية، التي تستخدم لعلاج سرطان الدم أو غيره من الأمراض، التي قد تظهر في الطريق مع تقدم الطفل في العمر». وكما قال سونغتاو أيضا: «إن أسنان الطفل هي العضو الوحيد في الجسم الذي يستغني عنه الجسم بصورة طبيعية وبه خلايا جذعية! فمن المعروف أن الخلايا الجذعية توجد في نقي العظام والجلد والمخ وجراب الشعر والعضلات والشبكية وغيرها، وجميعها تقريبا يلزم للحصول منها على الخلايا الجذعية إجراء جراحة أو تدخل بشكل أو بآخر»، وهو الشيء الذي نحن في غنى عنه أمام أسنان الطفل التي تتساقط من ذاتها كالدرر على رؤوس الباحثين المجدين، كما تتساقط حبات الغيث على تائه ظمآن في صحراء قفراء. ومما يُعتبر ميزة مهمة جدا في الخلايا الجذعية المستخلصة من أسنان الأطفال الصغار هي قدرتها العالية على النمو في المستنبت بسهولة وإعطاء كميات كبيرة جدا منها. وحين قارن العلماء بينها وبين الخلايا الجذعية الجنينية وجدوا أنها، أي خلايا أسنان الأطفال الجذعية، تتمايز إلى عدد محدود من أنواع الخلايا - كالخلايا العصبية، والعظمية والدهنية والأسنان - بينما الثانية تتمايز إلى جميع أنواع الخلايا تقريبا، باستثناء الخلايا التي تعطي جنينا كاملا. بيد أنهم فضلوا الخلية الجذعية من أسنان الأطفال على أساس أن طريقة الحصول عليها لا تصطدم بالقضايا الدينية والأخلاقية المثارة حتى اليوم مع «الجذعية الجنينية»، ونقصد بها عملية قتل الجنين.

وعلى الرغم من محدودية قدرة الخلايا الجذعية - من أسنان الأطفال - على التمايز إلى جميع أنواع الخلايا، وقصرها على التمايز إلى خلايا متخصصة قليلة، فإن الدكتور أنتوني Anthony Mahowald، أحد خبراء الخلية الجذعية في جامعة ستانفورد الأمريكية، أكد أن الخلايا الجذعية من أسنان الطفل تمكن معالجتها في المختبر لكي تعطي أنواعا عديدة متخصصة من الخلايا الأخرى، مثل خلايا البنكرياس المنتجة للأنسولين لعلاج مرضى الداء السكري، أو خلايا العصبونات المنتجة للدوبامين لعلاج مرضى باركينسون، أو لعلاج تلف في أنسجة مخ فأر كما تم بالفعل على يد

غرونسوز Gronthos S، الذي حقن الفأر بخلايا أسنان جذعية لطفل، والتي تحولت إلى خلايا عصبية بالمخ وحلت محل التالف منها. كما يمكن أيضا تحويلها إلى العديد من الخلايا الأخرى المتخصصة (٢٥٣).

الخلايا الأولية لإنتاج الأسنان والعظام Progenitor cells

من دراسة الكيفية التي تتنامى بها أنسجة الأسنان على المستوى الجزيئي، تمكن الباحثون من معرفة الجينات التي تشترك في عملية تنظيم نمو الأسنان وتناميها بشكل عام، وعرفوا جزيئات خاصة بعملية تنظيم عملية التنامي، الأمر الذي مكنهم من تحويل الخلايا الأولية إلى أسنان وعظام في المختبر وفي الكائن الحي أيضا (٢٥٤).

الخلية الجذعية الجنينية لإنتاج الأسنان Embryonic stem cell

وهي كما نعرف خلية لديها القدرة على إعطاء جميع الخلايا تقريبا بما فيها بالطبع خلايا الأسنان، ولولا عدم قبول الطريقة التي تستخدم للحصول عليها - نقصد قتل الجنين - ما نازعتها خلية أخرى سواء جذعية أو غيرها من الخلايا. لكن لابد أن نتذكر معا عملية إعادة البرمجةReprogramming التي تحدثنا عنها من قبل في الفصول السابقة، حين تمكن باحثون من إعادة برمجة خلية جلدية بالغة بنقل دناها إلى بويضة مفرغة، وهي الفكرة نفسها التي نشأت بها النعجة الشهيرة دوللي على يد أيان ويلموت وفريقه. أو بد. ج دناها ـ أي دنا الخلية الجسدية البالغة ـ مع دنا خلية جذعية جنينية، الأمر الذي يعمل على إعادة برمجة الدنا البالغ إلى دنا جنيني مرن بشكل يجعله يعطي تقريبا جميع أنواع الخلايا، بما فيها بالطبع خلايا هذا الفصل، وهي خلايا الأسنان الثمينة والغالية (٥٣ و٥٤).

إنشاء بنوك لخلايا الأسنان الجذعية Tooth stem cells

الحكومة الأمريكية تشجع ـ كعادتها دائما ـ كل ما هو جديد في البحث العلمي، ففي ٩ من يونيو من العام ٢٠٠٥ حث المسؤول الطبي للحكومة، أصحاب شركات التكنولوجيا الحيوية على إنشاء بنوك للخلايا الجذعية من الأطفال. ومصدر خلايا الأسنان الجذعية في الأطفال هو تحديدا لب السن،

ومن عظام الفكين، ومن أربطة الأسنان المسؤولة عن تثبيت السِّن في مكانها. والمصدر الآخر للخلية الجذعية في الأسنان - غير الطفل - هو ضرس العقل الذي اكتشف كمصدر للخلايا الجذعية العام ٢٠٠٠ بواسطة سونغتاو شي أيضا. لذا فإن خلايا الأسنان الجذعية المحفوظة في البنوك سوف يأتي عليها اليوم الذي تستخدم فيه لإصلاح أنسجة الأسنان التالفة أو مصدرا للعلاج التجديدي لأمراض العظام الخِلقية، مثل إصلاح شق الشفة الولادي، الذي يوجد كعيب خلقي في أعلى سقف الفم أو cleft palate ولعلاج أمراض أخرى حتى تلك البعيدة عن الأسنان.

ومن كل ذلك ندرك أن الخلية الجذعية - بشكل عام - تمتلك من دون أدنى شك مقدرة عالية على علاج أمراض الأسنان، التي ما كان هناك على الإطلاق أمل في شفائها. ومما هو مبشر أن الأبحاث في هذا المجال تسير على قدم وساق، ليس فقط لعلاج أمراض الأسنان المؤلمة، لكن أيضا لإخراج جميع الأسنان، بما فيها الضروس، إخراجها من عظم اللثة مرة أخرى في الشخص البالغ في عملية ستكون غاية في البساطة.

لذا يجب على كليات طب الأسنان - في عالمنا العربي - أن تنشئ أقساما للخلية الجذعية واستخدامها في العلاج، جنبا إلى جنب مع الأقسام الأخرى، كالتخدير والتركيب الصناعي وغيرهما من الأقسام الحيوية، التي لا غنى عنها في عملية علاج وجراحة الأسنان.



الخلية الجذعية وعلاج أمراض الكلى

ما أكثر الذين يشتكون من أمراض الكلى في العالم اليوم، فكل مخلفات وأخطاء التقدم التكنولوجي في الطعام والشراب، أو حتى الهواء الذي نتنفسه من حولنا، كلها تقريبا قد تحملت الكلية عواقبها الوخيمة. فكل شيء يدخل الجسم لابد من أن يغسل فيها من كل شائبة ومن كل شاردة لا يقبلها الدم ولا يريد لها الجريان في تياره النقي. وعليه فإن الكلية تحمل أعباء ثقالا، كلفتها وكلفتنا الكثير، من حصيات حادة كالمشرط، إلى فشل مفضٍ إلى الموت. واليوم كانت عملية زرع الكلية هي الحل الوحيد لمن أصيب بفشل كلوي، بيد أنه ليست كل عمليات نقل الكلية تلاقي أو تكلل بالنجاح، فهناك معوقات كثيرة تقابل هذه العملية. أولها صعوبة وجود المتبرع المناسب، وثانيها المناعة ومشاكلها لعدم سهولة تطابق أنسجة المتبرع مع أنسجة المريض، أو قل لعدم قبول أنسجة المريض للنسيج

«يعمل الباحثون الآن على معرفة الوقت السليم للتدخل بالخلية الجذعية في علاج الفشل الكلوي»

المؤلف



الكلوي الغريب القادم إليه، وثالثها ـ وهو الأهم ـ أن هناك من حرَّم هذه العملية من رجال الدين، وأخيرا ولجميع الأسباب السابقة فإن الفشل الكلوي يمثل تحديا صارخا لعلماء الطب وللبشرية جمعاء، ويسخر من عجزهم وضعفهم!

واليوم دفعت كل هذه المصاعب الباحثين في كل مكان يُحترم فيه الإنسان إلى البحث عن حلول لمشكلة أمراض الكلي من جذورها. ومن أول هذه الحلول ـ وأولها على الإطلاق ـ هو استخدام الخلايا في العلاج، وتتشعب منه طرق كثيرة للعلاج، ومنها بالطبع الخلية الجذعية الجنينية والبالغة، التي يعتبرها المتخصصون العلاج الشافي والكافي للأمراض التي تضرب الكلى.

الخلية الجذعية في مخابئ داخل أنسجة الكلية!

كان معروفا من قبل أن الخلية الجذعية موجودة تقريبا في الأعضاء التي تحدث بها انقسامات كثيرة كالجلد والأمعاء، والحقيقة أن الخلية الجذعية عثر عليها أولا فيهما وقبل غيرهما من أنسجة الجسد المترامية، الأمر الذي جعل الباحثين يظنون أنها موجودة فقط في هذه النوعية من الأعضاء والأنسجة شديدة الانقسام. لكن أصبح معروفا الآن أن الخلية الجذعية موجودة في كل أعضاء الكائن الحي، والكلية واحدة من الأعضاء المهمة بالجسد، ومن ثم فإن بها خلايا جذعية خاصة في الأنابيب الكلوية Renal tubules، وفي الحليمة papilla، وفي اللب الخارجي للكلية Medulla. وبشكل عام فإن هناك أدلة كثيرة تشير إلى قدرة خلايا الكلية على تجديد نفسها بعد حدوث تلف حاد فيها، وذلك لما تملكه خلاياها من مقدرة موروثة في جيناتها على ذلك. ويُعتقد أن مقدرة الخلايا الأنبوبية Tubular cells وخلايا الكبيبات Glomeruli على إعادة التمايز إلى خلايا جنينية، هي السبب في شفاء أو تعافي خلايا الكلية التالفة في حالات الإصابة. وذهب البعض إلى أن الخلايا الكلوية الداخلية أو الجوهرية Intrinsic renal cells لديها خاصية المرونة كي تتحول إلى خلايا جديدة متمايزة؛ كي تشارك في إصلاح الجزء المعطوب [٢٥٥ و٢٥٦].

الخلية الجذعية البالغة

ستظل الخلايا الجذعية البالغة تطاول الخلية الجذعية الجنينية في عليائها، بل وتفاخر غيرها من جميع خلايا الجسم، بما تمتلكه من خاصية فريدة ومتحدية لقوانين الفناء، وأقصد بها خاصية المرونة Plasticity أو Transdifferentiation، وهي كما عرفنا من قبل قدرة الخلية الجذعية البالغة على التحول إلى نوع جديد من الخلايا يختلف تماما ـ من حيث النشأة الجنينية ـ عن نوع خلايا النسيج التي خرجت من تربته ومن بين أحضانه ترعرعت. وهناك أبحاث كثيرة تبشر باستخدام الخلايا الجذعية البالغة من نقي العظام، أو ما يعرف بالخلايا الجذعية المنشئة للدم HSCs، في علاج أمراض الكلى والمسالك البولية عموما، وذلك لقدرتها ـ كغيرها من الخلايا الجذعية البالغة الأخرى ـ على التحول إلى خلايا كلوية متخصصة. كما أن الخلية الجذعية الكلوية وجد لها أصل وفصل في نقي العظام، وكأن نقي العظام هذا بات مهدا لتسوية وتفريخ الخلايا الجذعية المختلفة. وكما ذكر العالم الايطالي زيربيني Zerbini G أنه عند حقن الخلايا الجذعية المستخلصة من نقي العظام في الدم، وجد أنها تتسلق جبال الجسد الوعرة وتلتف خلفا حتى تصل إلى الكلية التي تعاني تلفا ما بها، وهناك تبدأ الخلايا الجذعية في التحول إلى خلايا كلوية متخصصة تماما. الشيء نفسه يحدث مع الخلايا الجذعية الكلوية Renal stem cell، الموجودة في قلب الكلى نفسها، حيث تتحول هي الأخرى إلى نوع الخلايا التي تكون الكلية المصابة في حاجة ماسة إليها. وعلى الفور قارئي العزيز سوف يقفز إلى ذهنك أن تسأل ما دام الأمر كذلك، وأن هناك خلايا كالمخزن أو لنقل كقطع الغيار لجميع أنواع خلايا الكلية، فلماذا إذن يحدث التلف أو الفشل الكلوي خصوصا الحاد والمزمن Acute & Chronic renal damages. ولا تستطيع الخلايا الجذعية الكلوية والجذعية المنشئة للدم تعويض الخلايا التالفة؟

الإجابة بسيطة للغاية، إذ إن الخزين الخلوي الجذعي موجود فقط ومصمم ـ بالاشتراك مع التطور والانتخاب الطبيعي ـ فقط على تعويض الخلايا الميتة أو التالفة يوميا بشكل طبيعي. فمن المعروف أن آلاف بل ملايين الخلايا تموت يوميا في كل عضو بشكل طبيعي مبرمج Apoptosis ويجب تعويضها من مخازن الخلايا الأم للنسيج ـ أي من الخلية الجذعية الكلوية ـ

بخلايا جديدة طازجة. أما في حالة التلف الكلوي الحاد أو المزمن، فإن ملايين الخلايا تتلف بسرعة وبشكل يفوق القدرة التعويضية للعدد المحدود من الخلايا الجذعية الكلوية، والخلايا الجذعية المنشئة للدم، والآتية من نقي العظام، مما يجعل هذه الخلايا تقف مكتوفة الأيدي أمام سيل الدمار السريع الذي يحل بخلايا الكلية، ولا يمهلها لحظات كي تستعيد زمام أمرها وتستجمع قواها الممزقة وتعيد الهجوم على التلف والدمار، حتى تفكك تماسكه وتقضي على وحدته! بل إنها تعجز مرغمة عن الدفاع عن بنائها الجميل المعجز، وتضطر في النهاية أن تسلم صاغرة، وهنا يتغلب الخراب والدمار على الإحلال والإصلاح، وتفشل الكلية تماما في عملها. الأغرب من ذلك أنه في تلك الفترات المتأخرة من الفشل الكلوي، فإن الباحثين حين أمدوا فأرا يعاني تلفا شديدا في كليته بكميات كبيرة من نقي العظام، فإن الكلية لم يطرأ عليها أي تحسن ومات الفار! لذلك يعمل الباحثون الآن على معرفة الوقت السليم للتدخل بالخلية الجذعية في علاج الفشل الكلوي، وأيضا معرفة الكمية المناسبة منها لكي تحقن وتؤتي ثمارها الشافية (٢٥٥).

الخلية الجذعية الجنينية

صعوبة الحصول على كميات كبيرة من الخلايا الجذعية البالغة الكلوية أو غيرها في المختبر، دفعت بعض الباحثين إلى العودة إلى الخلية الجذعية الجنينية، التي في مقدورها أن تعطي تقريبا كل الخلايا المتخصصة، بما فيها الخلايا الكلوية بالطبع، ووجدوا أن استخدامها في العلاج مبشر جدا. لكن يبقى دائما موضوع الكيفية التي يتم بها الحصول على الخلايا الجذعية الجنينية، مثار أسئلة دينية وأخلاقية وحتى سياسية. وقد تكون عملية دمج الخلية الجذعية الجنينية (الموجودة من قبل في خط خلايا قديم) مع الخلية الجلدية البالغة - لحث الأخيرة على إعادة برمجتها Reprogramming والعودة إلى الوراء إلى سن الأطوار الجنينية المبكرة، بحيث تصبح هي الأخرى خلية ذات خصائص مماثلة لخصائص الخلية الجذعية الجنينية - أقول قد تكون عملية إعادة البرمجة تلك قد قضت على المشكلة الدينية والأخلاقية التي ثارت من قبل، حيث إن مقتل الجنين بات غير ذي موضوع، ومن ثم سوف يأتي حل المشكلة الدينية والسياسية تبعا لذلك (٥٣).

أما مشكلة اللفظ المناعي نتيجة لاختلاف خلايا كلية المريض عن الخلايا الجذعية الجنينية أو الخلايا الكلوية المتمايزة منها والمستخدمة في العلاج، فقد استطاع العلماء تجنب هذه المشكلة بطريقة تسمى الكبسولة العازلة Encapsulation، وهي عملية الهدف منها خداع الخلايا المناعية المنتشرة في جميع أرجاء الجسد، وإبعادها عن الخلايا الكلوية الغريبة، وبذلك نضمن عدم لفظها من جسم المريض.

بيد أن العلماء لم ترق لهم هذه الطريقة، وتساءلوا: ما دمنا استطعنا إعادة برمجة الخلية البالغة مثل الخلية الجلدية، وتحويلها إلى خلية تحمل خصائص الخلية الجذعية الجنينية، التي نستطيع تحويلها في المختبر إلى خلايا كلوية متخصصة، ما دمنا نستطيع كل ذلك فلماذا لا نأخذ خلايا بالغة جلدية من المريض نفسه ثم نحولها في المختبر إلى خلايا كلوية تُرد إليه مرة ثانية، وبذلك نتجنب مشكلة المناعة تماما كما نتجنب - كما قلنا عاليه - مشكلة الاصطدام بالقيم الدينية من جراء قتل الأجنة للحصول على الخلايا الجذعية الجنينية.

لذا فقد لقي هذا الرأي راحة وقبولا من الجميع، إذ إننا سوف ننفض عن كواهلنا مشكلة المناعة المؤرقة إلى الأبد، تماما كما سننسى المشاكل الأخلاقية من جراء قتل الجنين للحصول على الخلية الجذعية الجنينية.

أهم مصادر الخلايا الجذعية في علاج الفشل الكلوي

١ ـ من نقي عظام البالغين:

حيث تتحول الخلايا الجذعية المنشئة للدم المدخلة في جسم المريض عن طريق الدورة الدموية، تتحول إلى خلايا كلوية جرثومية أو جنسية renal progenitors، التي بدورها تصل إلى الكلية، وهناك حيث البيئة الكلوية بما تحويه من عوامل حفز وإشارات وخلافه، تجعل الخلايا الكلوية الجرثومية تتخصص إلى النوع المطلوب من الخلايا وتستقر في الكلية عند الجزء المصاب [٢٥٧]. ويمكن الآن تحويلها إلى جميع خلايا الكلية وذلك في المختبر. كما توجد خلايا أخرى في نقي العظام مثل Mesenchymal stem cells، تتحول إلى خلايا كلوية متخصصة عند حدوث أي إصابات أو جروح بالكلية. وكما أوضح بعض الباحثين أن معظم الخلايا التي تأتي إلى الكلية في عمليات

إصلاح ما أتلفه الدهر ليست من الكلية نفسها بل من خارجها! [٢٥٨]. لكن آخرين قالوا إن هناك خلايا تأتي من الكلية ذاتها وليس من الخارج فقط، وتسمى الخلايا الكلوية الداخلية الجوهرية Intrinsic renal cells، وهي خلايا تمتلك في برنامجها الوراثي خاصية المرونة، وتتحول عند الحاجة إلى نوع معين من الخلايا المطلوبة [٢٥٩].

٢ - من الأنسجة الجنينية:

خصوصا الخلايا الكلوية الأولية Kidney precursor المتوافرة في الأنسجة الكلوية الجنينية، والتي يقال إنها تمتلك خواص متعددة القدرات، حيث بإمكانها إعطاء جميع خلايا الكلية المتخصصة [٢٥٦]. بينما عرف آخرون الخلايا متعددة القدرات الموجودة في أنسجة الجنين، على أنها خلايا جذعية تسمى Metanephric mesenchymal stem cells، هذه الأنسجة الجنينية كانت هي ملاذ الباحثين الأخير، وذلك لعدم تمكنهم حتى الآن من عزل الخلية الجذعية الكلوية، على رغم أن هناك من يقول إنها تقع في حليمات الكلية أو في لبها الخارجي. كما يشير البعض الآخر إلى أن الخلايا الأنبوبية Tubular cells في الكلية، هي خلايا سوف تصبح ذات قدرات متعددة في وقت ما، مما يرشحها بشدة لأن تكون هي بيت القصيد للخلية الجذعية الكلوية. لذا فإن الباحثين استغنوا عن الخلية الجذعية الكلوية ذاتها، واستخدموا النسيج الجنيني الكلوي الذي سوف يصبح في ما بعد في عملية تنامي الجنين المستمرة كلية كاملة [٢٦٠،٢٦١].

٣ - من الخلايا الأنبوبية الكلوية البالغة Renal tubular cells :

أشار الباحث الإيطالي Anglani F وفريقه البحثي إلى أن خلايا الأنابيب الكلوية تمتلك خاصية المرونة، التي تجعلها تتحول في الوقت المناسب إلى خلايا كلوية متخصصة كخلايا الكلية الظهارية Epithelial cells، مما جعل الباحثين يتوقعون أن تكون هي الخلايا الجذعية الكلوية البالغة [٢٥٦].

٤ - من الخلية الجذعية العصبية Neural stem cell:

فقد تمكن وولف أيه إس .Woolf A. S ومساعدوه من حقن خلايا جذعية عصبية في الجنين المبكر، ووجدوا أن الخلايا العصبية قد شاركت بعد أن تمايزت وتخصصت في بناء النسيج الكلوي للجنين، وتم لهم ذلك بمساعدة عوامل حفز ونمو مهمة، وكان أهمها وأكثرها أثرا هو محفز النمو

الكبدي [٢٦٢]. وهو ما جعل البعض يؤيد الفرضية القائلة إن الخلايا الجذعية موجودة تدور في أنحاء الجسد المترامي الأطراف، وأينما وجدت كوة Niche فارغة ألقت بنفسها داخلها واستقرت بها واتخذتها بيتا وسكنا. وعندئذ تتحول بفعل بيئة العضو أو النسيج الذي به الكوة، تتحول إلى خلايا متخصصة من خلايا النسيج نفسها، لكن وولف لم يذكر لنا لماذا اختارت الخلية الجذعية العصبية أن تتحول إلى خلايا كلوية بالذات؟ وهل شاركت في بناء أنسجة أخرى غير الكلية؟ وهل اختيارها للنسيج الكلوي قد يكون جاء نتيجة مرحلة معينة من مراحل تنامي الجنين، كانت فيها الجينات المسؤولة عن تكوين الكلية عاملة ومعبرا عنها في ذلك الوقت على هيئة إشارات وعوامل نسخ، مما دفعها إلى التمايز إلى خلايا الكلية؟ أم أن الخلايا الجذعية العصبية في أثناء دورانها وجريانها في الجسم تعثرت في كوات كانت في طريقها إلى تكوين نسيج الكلية؟ عموما قد تكون الآليات كثيرة، لكن ما يهمنا حقا هو أن الخلية الجذعية العصبية البالغة يمكن أن تتحول إلى خلايا كلوية، وهو الشيء الذي لم يتخيله عقل قبل اكتشاف الخلية الجذعية.

٥ ـ من أي خلية في النسيج:

هذا يبدو غريبا، لكن في بيئة ملائمة لا يكون غريبا، وأقصد البيئة التي بها أماكن كالكوة أو كالمشكاة، هذه الكوات يجب أن تكون شاغرة ـ بعد أن أفرغت ما في جعبتها لنجدة العضو المصاب ـ ومن ثم تدخلها خلايا النسيج العادية وتستقر بها؛ ظنا منها أنها قد اختبأت في مأمن من الصراعات الدائرة في الخارج، بيد أنها لا تلبث أن تستقر في كوتها حتى تأتيها التعليمات كالسيل في صورة عوامل نمو وإشارات مناسبة محددة من بيئة النسيج نفسه، فتلبي صاغرة وتتحول الخلية التي كانت منذ قليل عادية، تتحول إلى خلية جذعية للنسيج وهو الكلية في هذه الحالة! [٢٦٣].

الخلية الجذعية وعلاج أمراض الكلية

استخدمت الخلية الجذعية المنشئة للدم لزيادة مناعة مريض بسرطان الكلية. تم ذلك في معهد زراعة الأعضاء في ولاية تكساس الأمريكية، حين تمكن مجموعة من الباحثين من زراعة الخلية الجذعية المنشئة للدم في

مريض بسرطان الكلية، وذلك كعامل مساعد لزيادة الخلايا المناعية للمريض. أي أن الخلية الجذعية هنا استخدمت لغرض مناعي وليس لتحويلها إلى خلايا كلوية (٢٦٤).

أيضا ذكر الباحث الإيطالي أباتيستا Abbattista وفريقه البحثي أنهم استخدموا الخلية الجذعية المستخلصة من نقي العظام في علاج انسداد الحالب ـ Uretheral obstruction، والحالب هو الخرطوم الصغير الذي يصل الكلية بالمثانة، وكذا استخدموها في علاج التهابات الكبيبات Glomeruli، إذ إن الخلايا الجذعية من النقي ترفع مقاومة خلايا الكلية للالتهابات، لكنهم لم يقللوا من أهمية خلايا الكلية الجذعية في المشاركة في عملية العلاج أيضا (٢٦٥). كما استخدمت أيضا في علاج فقر الدم الموضعي أو Ischemia، الذي ينتج عنه فقد في الخلايا الأنبوبية في كبيبات الترشيح، ما قد يؤدي إلى فشل كلوي حاد. كما استخدم الباحثون الفرنسيون عوامل خاصة بالخلية الجذعية stem cell factor، وذلك لتحريكها من نقي العظم إلى منطقة القصور في الكلية المصابة. ولابد لنا من أن نشير هنا إلى أن دوفيلد جيه Duffield J ذكر أن إصلاح ما تلف من أنسجة الكلية نتيجة القصور أو الإسكيميا يأتي من نقي العظام، حيث إن النقي يحوي داخله خلايا تحمي الكلية من الجروح التي يسببها امتناع الدم عن أنسجة الكلية، لكن دوفيلد أكد أن هذا يتم بطريقة غير مباشرة. وفسر لين Lin F. هذه الطريقة غير المباشرة بأن خلايا نقي العظام لا تأتي كما هي، بيد أنها تأتي متلفعة في ثوب آخر وهو ثوب الخلايا الظهارية Epithelial cells، التي يكون النسيج الكلوي التالف والممزق في بحث دائب عنها (٢٦٦ - ٢٦٩). لكن المفاجأة الحقيقية التي فجرها ستوكمان Stokman G وفريقه البحثي عام ٢٠٠٥، أن السيتوكينات Cytokines، وهي مواد مضادة للالتهابات، هي التي تسرع من عملية شفاء المنطقة الكلوية المصابة أو المحرومة من وصول الدم إليها، وليس نقي العظام بما يحويه من خلايا كما قال دوفيلد جيه! وأرجع ستوكمان ذلك إلى أنها ـ أي السيتوكينات ـ تعوق عوامل حث خلايا نقي العظام على أن تتحول إلى خلايا دم بيضاء خصوصا المحببة منها Granulocytes، التي من المفترض لها أن تذهب إلى خلايا الكلية المصابة، فكيف لها ـ أي لخلايا النقي ـ أن تساهم في العلاج وهي ممنوعة أساسا من الوصول إلى موقع الإصابة في الكلية؟



وبمعنى آخر يدعي ستوكمان أن خلايا نقي العظام، وخصوصا الجذعية منها، لا تساهم في عملية رأب صدع النسيج الكلوي المصاب، وأن الموضوع برمته يعود إلى عمل مفيد جدا وفعال للغاية في شفاء الكلية، تقوم به مضادات الالتهابات Cytokines وليس بالضرورة خلايا نقي العظم. كما أن يوكو تي Yokoo T بجامعة جاي كي باليابان، أوضح أن استخدام الخلايا الجذعية من النقي العظمي من المريض نفسه يمثل عبئا شديدا على المريض، الأمر الذي يعود عليه بالضرر وليس بالفائدة المرجوة، مما دفع الباحثين إلى استخلاص الخلايا الجذعية المنشئة للدم من دم الحبل السري Umbilical cord blood لعلاج التهابات الكبيبات الكلوية [٢٦٨ - ٢٧٠].

لكن ما قاله ستوكمان لم يلق ترحيبا كبيرا من بعض الباحثين، ذلك أن الخلايا الجذعية المنشئة للدم بشكل عام تعالج وتصحح أوضاعا كثيرة تصيب الكلية، منها مثلا إصابة الأوعية الدموية بالكبيبات بالتصلب. فبزراعة الخلايا الجذعية المستخلصة من نقي العظام في المناطق المصابة Glomerulosclerosis، وجدوا أنها تتمايز إلى خلايا بطانية Endothelial cell، وهي الخلايا المبطنة لجدر الأوعية والشعيرات الدموية بالكلية، أي أن الخلايا الجذعية الآتية من نقي العظام شاركت في إعادة تجديد وبناء ليس فقط خلايا الكلية المصابة، لكن أيضا شاركت في بناء البنية التحتية من أوعية وشعيرات وغيرها حتى تضمن بقاء البنيان سليما [٢٧١].

الخلية الجذعية وسرطان أنسجة الكلية Carcinoma

وجد فريق بحثي في نيويورك بالولايات المتحدة الأمريكية، أن وجود الخلايا الجذعية يقل في نسيج الكلية المصاب بالسرطان مقارنة بوجودها بوفرة في الأنسجة السليمة! وأثبتوا ذلك حينما قاسوا عامل نسخ خاصا بجين مميز لوجود الخلية الجذعية البشرية ويسمي ريكس - ١ Rex-1، وأن انخفاض مستواه في حالات إصابة الكلية بالسرطان يدل على عدم وجود أو قلة الخلايا الجذعية في قلب النسيج المتسرطن [٢٧٢]. والواقع أن هذه النتيجة تغاير النظرية الخاصة بالخلية الجذعية السرطانية، التي تحدثنا عنها بالتفصيل في الفصل الخاص بالخلية الجذعية والسرطان. حيث وجد أن نسيج السرطان يماثل النسيج السليم في وجود خلية أم تعوض التالف

والفاقد من خلايا النسيج، وأن الخلية الأم هنا هي الخلية الجذعية البالغة في كل نسيج [٢٧٣]. لذا فإن الورم يحمل في قلبه الخلايا الجذعية السرطانية، التي توزع الشر هنا وهناك ما دامت على قيد الحياة، وهذا يعني أن الجينات التي تدل على وجودها لابد من أن تكون معبرا عنها في النسيج المتسرطن أيضا، فقلة مستوى عامل لنسخ ريكس - ١ في الورم قد يكون دليلا على شيء آخر غير الادعاء بعدم وجود أو ندرة الخلية الجذعية في النسيج السرطاني.

ويتضح لنا من كل ذلك أن الخلية الجذعية موجودة في كل نسيج وفي كل عضو، وأنها تمتلك حلولا ساحرة لعلاج أمراض خطيرة. ولقد أصبح جليا، كالشمس، أن الدول التي ستفتح مختبراتها للباحثين في أسرارها سوف تحقق فتوحات طبية جديدة وعديدة، وسوف تعالج مواطنيها بعلاج آمن طبيعي، وبسعر في متناول جيوبهم. أما أولئك الذين يقفون في طابور المتفرجين، كعادتهم دائما، فسوف لا نرى منهم سوى أفواه مفتوحة من الدهش وعدم التصديق، وأعين تبرق من الخوف مما هو آت على يد الآخرين الزناديق! وسوف لا نسمع منهم سوى كلمات التعجب وأنه كيف حدث هذا؟! وكيف عالجوا أمراضا عصبية كانت قبل اكتشاف الخلية الجذعية عصية على العلاج، بل كان لا أمل على الإطلاق في علاجها، كما أنهم سوف يدفعون دماء قلوبهم لكي يشتروا الخلايا ليعالجوا ما ألَّم بأجسادهم الخاملة المثخنة بعلل وأمراض مؤلمة. فهلا سمعنا في الغد القريب عن مختبرات متخصصة في أبحاث الخلية الجذعية في عالمنا العربي الكبير؟ نتمنى ذلك.



23

تقييم جوانب الأمان في استخدام الخلية الجذعية في العلاج

هل يأمن الجسد غدر الخلية الجذعية به؟!
أو لنكن دقيقين فنقول: هل يأمن الجسد الاستخدام الخاطئ منا للخلية الجذعية في عملية العلاج؟

يقولون: ليس كل ما يلمع ذهبا، فقد يكون شيئا آخر أقل بكثير من الذهب. فهل الخلية الجذعية ليست كالذهب الخالص المنقى كما ظن الباحثون؟ والحقيقة أن الخلية الجذعية لها لمعان شديد، والعلماء يقولون إن بريقها حقيقي وإنها تعلو فوق الذهب، بل تعلو فوق كل شيء في الجسد. لذا فإن عيوبها - إن كان لها عيوب - قد تكون اختفت عنا تحت وهج فرحة العلماء ببريقها الأخَّاذ الذي غطى على كل شيء. إلا أن كونها براقة لامعة خلبت أبصار الباحثين وغير الباحثين بحلاوة برنامجها المرن المبشر بمعجزات

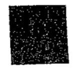
«التدخل بالخلية الجذعية في شؤون هذا الجسد يجب أن يكون بحذر»

المؤلف

علاجية، لم يُنس - كل ذلك - الباحثين اليقظين أن يرجعوا إلى أصولها لكي يقيِّموا الجوانبَ الأمنية المتعلقة بكل شيء يخصها، وأن يبحثوا عن حلول للمشكلات التي قد تظهر في أثناء عملية استخدامها في العلاج، أو التي قد تظهر لسوء فهمنا كيفية تطويعها للاستخدام الأمثل في عملية العلاج. أيتها الخلية الجذعية، يا ذات الشأن الكبير، هل هناك ضرر في استخدامك في علاج مريض بالسكر أو آخر مشلول أو إنسان مصاب بأزمة قلبية؟! هل تداوين جزءا ما في الجسد وتفسدين آخر، كما تفعل بعض الأدوية الكيميائية؟ هل مستقبلك العلاجي مبشر أم أنك سوف تحدثين انتكاسة مرضية تعود بحال المريض إلى ما كان عليه؟ هل... وهل...؟ إن كنت كذلك فنحن لا نريدك!

وهكذا راح العلماء يؤكدون أن الجسد سوف لا تستقيم الأمور فيه من دون الأمن، فهو لا يعمل حين يشعر بأن هناك تهديدات تحيط به من كل جانب وترتع في ربوعه وتهدد بنيانه العظيم. كيف للخلية أن تستقيم التفاعلات فيها، وكيف لدناها - ذلك القابع هناك في نواتها - أن يعمل وأن يخرج رسائله الدقيقة وأوامره الحاسمة من دون أخطاء وهو فاقد للأمن والأمان؟! إنه لو شعر لحظة واحدة باضطراب في الخلية وفوضى في أدواتها وماكيناتها السيتوبلازمية، لتأثر أيما تأثر، واضطرب أيما اضطراب، وانعكس ذلك جملة وتفصيلا على وظائفه الحيوية الحياتية، وقد يؤدي ذلك إلى نهايته، أي نهاية الخلية وموتها. لذلك يجب على أي شيء يدخل الجسد، أن يكون البرنامج الوراثي في جميع خلايا الجسد قد أقر - وبالإجماع - على قبوله ضيفا لديه أو عضوا فيه، شريطة أن يكون نافعا وليس ضارا مهدما. وكما ناقشنا في الفصل الخاص بالخلية الجذعية والمناعة، وقلنا إن أجسادنا صممت لكي تكون آمنة من كل شيء، خصوصا الأشياء الغريبة عنها، وهي ليست فقط فيروسات وفطريات وبكتيريا وسموما، ولكن أيضا الغريب عنها من الخلايا والأنسجة. لذا فإن التدخل بالخلية الجذعية في شؤون هذا الجسد يجب أن يكون بحذر وبدراسة متأنية لكل شيء يتعلق بها وبه، حتى لا نفسد بناءه الفطري السليم عن غير قصد.

والواقع أن استخدامات الخلية الجذعية ليست مقصورة على العلاج الخلوي أو كوعاء ناقل للجين، بيد أنها تدخل في صناعة الأدوية، حيث إن أي دواء جديد لابد له أن يُدرس ويُجرب على الخلايا الحية أولا Drug screening،



فمثلا الخلية الجذعية المكونة للدم تستخدم بكثرة في تقييم فعالية العديد من الأدوية (٢٧٤). وكانت المشكلة في الماضي هي عدم وجود خلايا تظل حية طويلا في المختبر - باستثناء خلايا السرطان التي هي أساسا ليست خلايا طبيعية - لكي نرى أثر الدواء في أجيال عديدة منها، ومن ثم نتأكد من سلامة الدواء أو عدم سلامته في عملية العلاج. لذا فقد وجب على من يُسأل عن سلامة دواء ما جديد، وجب عليه أن يكون هو ذاته سليما آمنا، فالخلية الجذعية في هذه الحالة لابد أن تكون سالمة آمنة من كل خلل أو عور.

كما تستخدم أيضا الخلايا الجذعية في هندسة الأنسجةTissue engineering وإنتاج الأعضاء كالجلد وأنسجة القلب والأوعية الدموية وغيرها، فالخلية الجذعية تعطينا تشكيلة رائعة من الخلايا المتخصصة لأي نسيج أو عضو نريده، لذا فقد وجب عليها أن تكون سليمة، وألا تخلف مشكلات بعد عملية الازدراع.

ولما كنا هنا نناقش جوانب الأمان فيها - في الخلية الجذعية - الخاصة بالعلاج، فإن حديثنا تقريبا يكون منصبا أكثر حول ذلك التوافق والقبول.

لذلك فإذا أردنا نقل أي شيء حي كالخلايا مثلا إلى جسد الكائن الحي، لابد أن يكون هناك توافق وقبول. شرط أساسي لابد لخلايا الجسد من إمساكها به، وأن تتقبل فسيولوجيا وفيزيقيا وكيميائيا الخلايا الغريبة المنقولة للعيش معها، وأن تتحد جميعا في حالة حب وعشق وتزاوج. وبعد التأكد من تحقق التوافق والقبول، لابد أن يحدد الباحثون ماذا يريدون من الخلية الجذعية بالضبط؟ هل يريدونها خلايا جذعية أولية غير متمايزة تنقسم فقط إلى خلايا من النوع نفسه، ثم يشكلونها هم كيفما يشاؤون؟ أم أنهم يريدونها خلايا متمايزة إلى نوع محدد من الخلايا المتخصصة؟ وهذه هي أهم نقطة جعلت العلماء يستخدمونها في العلاج، وهي قدرتها على الانقسام والتمايز إلى أنواع أخرى من الخلايا. بيد أن الباحثين في المختبر يفضلونها غضة غير متمايزة تماما أو ناقصة التمايز Incomplete differentiation، ثم يزرعونها في العضو المراد علاجه. وبما أنها لم يكتمل تمايزها بعد في المختبر، فإن البيئة الجديدة كفيلة بأن تضع اللمسات الأساسية الأخيرة على إكمال عملية التنامي والتمايز للنهاية. حيث يرحب النسيج أو العضو المصاب، بالخلايا الجذعية الجديدة المتمايزة، فهي ما جاءت إلا لتنقذه، وما جاءت إلا

لتعينه على التغلب على ما حل به من نوائب. لذا فإن خلايا العضو تبدأ في إعطائها ما تستقبل من إشارات وعوامل كيميائية وحيوية، وتبدأ أيضا إعطاءها من غذائها وشرابها ودمها وكسائها، حتى تصير الخلية الجذعية المزدرعة، كخلايا العضو تماما، وتصبح جزءا لا يتجزأ منه، محمية بين حدوده، آمنة في سربه.

وبشكل عام فإننا ذكرنا في الفصول السابقة أن الباحثين وظفوا الخلايا الجذعية في العلاج كالآتي:

- للإحلال محل الخلايا الميتة في عضو ما، وقد تعدل وراثيا ثم تحقن. مثل خلايا القلب التالفة في حالات التقزز الخلوي نتيجة للجلطة.
- تستخدم كأداة توصيل أو لنقل جين معين إلى داخل عضو ما يراد علاجه.

عناصر الأمان الواجب توافرها في استخدام الخلية الجذعية في العلاج:

١- أن تكون الخلية الجذعية المستخدمة في العلاج معروفة المصدر تماما.

٢- أن تكون الخلية الجذعية المستخدمة في العلاج معلومة الهوية، وهذا يشمل معرفة طريقة الحصول عليها، وكيفية معالجتها والتعامل معها في المختبر، كما يجب معرفة ما تتميز به هذه الخلايا في المستنبت، وما الصفات التي تميزها عن غيرها من الخلايا الأخرى وهي في خط الخلايا المستنبتة في المختبر.

٣- أن يتم الربط الدائم والمستمر بين صفات الخلايا الجذعية المأخوذة من خطوط الخلايا وبين المصدر الأول لهذه الخلايا كمرجعية موثقة لدينا وعليها يجري القياس.

٤- أن تكون قد جربت في حيوانات تجارب مناسبة قبل استخدامها في الإنسان، لمعرفة درجة السمية Toxicity Testing أو درجة الضرر الذي قد تسببه في أنسجة الحيوان، ومدى خطورتها على حياة الحيوان ومن ثم على الإنسان [٢٧٥].

٥ - يرى البعض أنه يجب المعرفة التامة والكافية ببيولوجيا هذه الخلية المهمة، حتى لا يكون هناك مجال للمفاجآت والنتائج غير المتوقعة التي قد تأتي بعواقب وخيمة.

طرق تقييم جوانب الأمان في استخدام الخلية الجذعية في العلاج

١- الفحص الدقيق لمصدر هذه الخلايا

كما ذكرنا في الفصول السابقة هناك مصادر معينة ومحدودة - على الأقل حتى الآن - للحصول منها على الخلايا الجذعية، وأشهرها الخلايا الجذعية من الجنين، وهي خلايا تؤخذ من خلايا الكتلة الخلوية الداخلية في كيس الأرومة أو التوتية. وهناك أيضا الخلايا الجذعية البالغة، وهي المأخوذة من الأنسجة البالغة في الجسد، مثل الخلايا الجذعية المصنعة للدم HSCs. وهناك أيضا الخلايا الجذعية من الأجنة اليافعة، التي يكون عمرها بين ٩ - ١١ أسبوعا Fetal stem cell. هذا بالإضافة إلى الخلايا الجذعية الجرثومية الجنينية Embryonic germ cells، التي تؤخذ من الخلايا الجرثومية بالمنسل gonads، ثم الخلايا السرطانية الجنينية من سرطان الخصية Teratomas، هذه المصادر ليس فقط لابد أن نعرف ماهية وطبيعة الخلايا الجذعية التي تؤخذ منها، بل هناك أيضا إجراءات أمنية تؤخذ في الاعتبار كي نضمن بها سلامة وصحة هذا المصدر، لذلك ينصح الباحثون:

- بإجراء اختبارات للتأكد من خلو المصدر - مصدر الخلايا الجذعية - من الأمراض المعدية، كالأمراض البكتيرية والفيروسية والفطرية... إلخ.

مثال لهذه الأمراض، فيروس الكبد الوبائي، فمن المعروف أن هذه الفيروسات تصيب الكبد، فكيف لي أن أعالج كبدا به خلل أو تلف بالخلية الجذعية الكبدية Hepatocyte stem cell والخلية المُعالِجة ذاتها مصابة بالفيروس؟!

مثال آخر : فيروس الإيدز، فمن المعروف أنه من خواص الفيروسات أنها تدخل بل تخترق دنا خلية العائل Host وتصبح جزءا منه، ثم تغتصبه عنوة وقهرا وتجعله يعمل لحسابها، ناسخة بذلك نفسها إلى ملايين النسخ الدناوية أو الرناوية أو قل الفيروسية، ولك أن تتخيل حال الخلية الجذعية المصابة بفيروس مستقر في قلب دناها، التي نود استخدامها للعلاج، بالطبع لن تصلح على الإطلاق في عملية العلاج، بل في هذه الحالة هي التي تحتاج إلى علاج.

- تقييم كامل لشجرة النسب Pedigree التي منها الفرد الذي منه تؤخذ هذه الخلايا الجذعية، للتأكد أن دناه لا يدس في ثناياه أي أمراض قد تبدو غير ظاهرة به هو، بينما هي في حقيقة الأمر موجودة في أقارب له في العائلة على رغم عدم طفوها على السطح بشكل ملحوظ. ومن ضمن فوائد دراسة وتقييم شجرة النسب أو العائلة، الوقوف على أن هذه الخلية الجذعية

تكون مناسبة لعلاج حالة مرضية معينة. فمثلا، لدينا مريض مصاب بالداء السكري، فليس من الحكمة أن نعطيه خلايا جذعية متخصصة ـ خلايا بنكرياس ـ من شخص أو من جنين لديه تاريخ عائلي لداء السكري. فقد تكون الجينات الخاصة بتكوين الأنسولين طافرة أو بعض منها، ولكنها مدسوسة في ثنايا دنا الخلية الجذعية البالغة البنكرياسية المتخصصة.

ومثال آخر: مرضى القلب، فليس من الصحيح علاجهم بخلايا قلب متمايزة من خلايا جذعية لجنين أتى من أسرة بها تاريخ مرضي لأمراض القلوب وعللها.

ـ إجراء الاختبارات الوراثية اللازمة لتشخيص أي مرض وراثي نتيجة لطفرة ما في جين ما أو أكثر، قد يكون محمولا في جينوم معطي أو مصدر هذه الخلايا.

مثال: لابد من الكشف عن جين خاص يسمى ألفا ـ سنيوكلين- Alfa Synuclein وهو الجين المسؤول عن الظهور المبكر لمرض باركينسون، فتحديد هذا الجين الطافر في الخلايا العصبية الأولية Neuronal Progenitor cells المأخوذة من خط خلايا جرثومة جنينية، كفيل بأن يوقف استخدام هذه الخلايا في علاج الأمراض العصبية الانحلالية مثل باركينسون كما ذكرنا من قبل [٢٧٦].

ثمة شيء مهم في هذا الصدد لابد أن نعلمه، وهو أن الأمراض الوراثية تحدث نتيجة خلل قد يكون في جين واحد أو أكثر، وقد تكون لخلل في أكثر من منتج بروتيني واحد ولكن من جين واحد، وقد تكون نتيجة لمجموعة جينات أصيب واحد منها بعطب أو خلل فأثر في المنتج البروتيني النهائي؛ مما يكون سببا في ظهور المرض. ما نريد قوله هو أن المرض الوراثي غالبا يحدث نتيجة خلل مركب، وليس بالسهولة أن يحدث نتيجة لخلل طفيف قد يكون غير محسوس الأثر؛ لذلك فمعظم الأمراض الوراثية تنتج من خلل في أكثر من بروتين، وقد يكون هذا البروتين الوظيفي مركبا من مجموعة من البروتينات المختلفة، التي قد يكون كل منها ـ وأحيانا جزء من جزء منها ـ قد أتى من جين معين لم يعرف بعد! وأحيانا حتى إن عرف وعزل يكون تشخيصه وتحديده والوقوف على المسبب الحقيقي للمرض في شكله الأخير، عملية ليست سهلة على الإطلاق بل هي معقدة للغاية. لذلك ليس

في مقدور أي مركز للعلاج بالخلايا الجذعية أن يكشف عن كل الأمراض الوراثية المحتمل وجودها في جينوم الخلايا الجذعية المستَخدمة في العلاج. بيد أنه لابد من الكشف عن أهم الأمراض الوراثية المتوقع وجودها، التي قد تعوق عملية علاج المريض.

٢ـ استخدام خلايا جذعية من سلالات خلايا جذعية مدروسة بعناية جيدة ومعروفة المواصفات والمقاييس المعملية المقبولة والمتعارف عليها دوليا:

ذكرنا في الفصول السابقة أن هناك مواصفات معينة لاختيار خلايا جذعية معينة من أماكن معينة بمواصفات محددة، وأن هذه الخلايا تُستنبت في المختبر بشكل معين وفي ظروف معينة متفق عليها من الجميع ولا شرود عنها. وأن أي خلل أو تغيير في ظروف المستنبت سوف ينعكس على الخلايا وانقسامها أو تمايزها؛ لذلك تكمن الحكمة في استخدام خلايا جذعية معلومة الهوية من خط خلايا مدروس جيدا. ومن هنا جاءت فكرة جعل الخلايا الجذعية باقية في المختبر، وفي خلال هذه الفترة الزمنية في المختبر يتمكن الباحثون من الحصول على عدد كاف من الخلايا، كما يتيح لهم ذلك أن يدرسوا التغيرات التي قد تطرأ عليها. كما يساعدهم هذا في التحكم في الإضافات الغذائية اللازمة، وكذا في نوعية محفزات النمو المطلوبة، حتى تتمايز الخلايا إلى الأنواع المرغوبة بعينها، وبذلك نزيد من عوامل التحكم والسيطرة على الجوانب الأمنية للخلية الجذعية.

وإذا نظرنا إلى الخلية الجذعية كوحدة ديناميكية مستقلة بذاتها، ولاحظنا عدم مقدرتها على الاستمرارية والانقسام والتمدد في المستنبت، فهذا يخبرنا بأن هناك شيئا ما قد تغير في برنامجها الوراثي، جعلها تشذ عن المقاييس المعروفة الموضوعة مسبقا لها، وهذا يجعلنا لا نستخدمها في العلاج، فمن يدري على وجه الدقة أي عطب أو خلل قد أحل ببرنامجها الوراثي، بل أي نتيجة سوف يخلفها هذا الخلل. وعموما أي تغير في خواص الخلايا الجذعية نتيجة لاستخدام مستنبتات ذات مقاييس معملية غير متفق عليها، قد يؤثر في كفاءة وتصرف الخلية الجذعية المستخدمة في العلاج. لذلك لابد من معرفة هذه المعايير والمقاييس المعملية التي تنقسم فيها الخلايا الجذعية وتكثر، ليس هذا فقط بل أن نكون حريصين على أن نحافظ على خصائصها التي تتميز بها بكل الطرق والوسائل.

وأعتقد أننا نتحدث عن هذه المقاييس ولا ندرك ماذا تعني تماما! الواقع أن كل الظروف البيئية المحيطة بالخلايا الجذعية في المستنبت تدخل ضمن هذه المعايير المهمة والمقاييس المطلوبة. فمثلا غاز الأكسجين أو غاز ثاني أكسيد الكربون اللازم لهذه الخلايا لابد أن يكون مناسبا ومحسوبا بدقة، وكذلك مكونات المستنبت الغذائية، مثل المصل أو السيرم Serum المأخوذ من الأبقار، ترى ما مدى سلامته؟ وهل له أضرار على الخلايا ؟ فنحن نعلم مثلا أن مرض جنون البقر Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) موجود في الأبقار؛ لذلك لابد من التأكد من أن مصل هذه الأبقار - المستخدم في المستنبت - يخلو من هذا المرض، الذي ثبت أنه يسبب تآكل وتحطم خلايا وأنسجة المخ، وبذلك نضمن سلامة عملية العلاج. أيضا حين نستخدم الخلايا الجذعية العصبية Neural stem cell في العلاج يجب أن نتأكد من أنها تخلو من العوامل المسببة لمرض جنون البقر. لأجل ذلك يعمل الباحثون على استبدال سيرم الأبقار بأي مواد أخرى تجنبا لمرض جنون البقر. لكن وعلى الجانب الآخر وفي معهد وايتهيد وجد شينغ زانغ Chengcheng Zhang أن بروتين البريون Prion (PrP) المسبب الرئيس لجنون البقر يوجد بشكل طبيعي في الخلية الجذعية المكونة للدم [٢٧٧]، وأنه يلعب دورا رئيسا في بقائها على قيد الحياة. وعموما فإن المستنبت الذي به مكونات حيوانية بات اليوم غير مرغوب فيه كما سنعلم.

٣ - استبدال خلايا أكثر أمانا بخلايا الفأر الجنينية المغذية أو المُلَقِمَة في المستنبت Mouse embryonic fibroblast feeder cells:

كما علمنا من قبل أن استنبات الخلايا الجذعية يجب أن يكون في مستنبت به جميع الاحتياجات الخاصة لنمو وانقسام الخلايا. وفي الواقع فالمستنبت هو أهم خطوة في إجراءات الأمان الخاصة باستخدام الخلية الجذعية، ليس في العلاج فقط، ولكن أيضا في استخدامها في اختبار الأدوية الجديدة وكفاءتها، وأيضا في استخدامها في صناعة الأنسجة بالهندسة الحيوية. وللمكونات في مستنبت الخلايا الجذعية أهمية خاصة، ومن هذه المكونات خلايا الفأر الملقمة أو خلايا روافد التغذيةFeeder cells التي تفرز مادة تسمى عامل مثبط اللوكيمياLeukemia Inhibitory Factor (LIF)، التي تسمح بانقسام الخلايا الجذعية ولكنها لا تسمح لها بالتمايز.

وكما هو معروف أن الخلايا الملقمة مأخوذة من الفأر، والتي قد تحوي داخلها أمراضا قد تنتقل من الحيوان للإنسان عند نقل خلايا أو أنسجة أو أعضاء في ما يعرف بازدراع أنسجة حيوانية في الإنسان Xenotransplantation؛ لذلك يعمل الباحثون حاليا لكي يستغنوا عن خلايا الفأر، ويستبدلوا بها مواد معروفة محددة تضاف إلى مكونات المستنبت، وتغنينا عن مادة LIF (278).

دفع هذا شركة جيرون Geron للتقنية الحيوية بولاية ويسكنسون الأمريكية، في فبراير العام ٢٠٠١، إلى استخدام مادة بشرية مشتقة من مكونات مواد ما بين جدر الخلايا أو النسيج الغشائيBasement membrane matrix تستخدم في المستنبت بديلا عن الخلايا المغذية من الفأر. ووجدوا عند استخدامها أن خلايا الإنسان الجذعية الجنينية، مازالت تحتفظ بقدرتها على الانقسام والتمايز إلى جميع الخلايا المتخصصة الأخرى حتى في ظل غياب خلايا الفأر الجنينية المغذية.

وقد نجح Li Y ومساعدوه في شركة جيرون، في تطوير مكونات المستنبت السابق، وقاموا بتحديد نظام معين للمستنبت المناسب الآمن واللازم لنمو وانقسام الخلايا الجذعية الجنينية. واستغنوا فيه عن المصل الحيواني واستبدلوا به مواد مصدرها بشري مثل محفزات النمو، ومادة اللامينين Laminin، وحصلوا على نتائج ممتازة. فمثلا لم يتغير التركيب الصبغي أو الكروموسومي للخلايا، ولم يتغير أو يتبدل التعبير الجيني على رغم طول بقاء الخلايا الجذعية في المستنبت. كما أن الخلايا التي زرعت في هذه المستنبتات أعطت جميع الخلايا المتخصصة سواء حين زرعها في المختبر أو في جسد الكائن الحي [٢٧٩].

٤- المعرفة التامة بعوائل الخلايا الجذعية البشرية والتوصيف الدقيق لها:

لكي نستخدم خلايا جذعية في العلاج لابد من معرفة كل شيء عن هذه الخلايا وهي في المختبر، فمثلا لابد من معرفة:

- مورفولوجيا الخلية Cell morphology

إذ إن شكل الخلية المرغوب فيها أو مظهر الخلية الخارجي المرغوب في الحصول عليه يلعب دورا مهما في التعرف على الخلية. ويتم ذلك بفحصها بواسطة المجهر والتأكد من أنها النوع المرغوب فيه. وهذا ليس بالشيء اليسير، فإذا علمنا أن الخلايا البشرية الجذعية الجنينية والجرثومية يتمايز

كل منهما إلى جميع أنواع الخلايا المختلفة التي تتعدى مائتي نوع من الخلايا، وأن الخلايا الجذعية البالغة تتمايز إلى أنواع خلايا النسيج التي هي زرعت فيه أو نشأت منه، كما أنها يمكن لها عن طريق خاصية اللدونة أن تقفز الحدود الطبقية الجنينية وأن تتحول إلى نوع آخر من الخلايا مغاير تماما لنوع خلايا النسيج التي منه نشأت في المراحل الجنينية الأولى، أقول لو علمنا أن جميع هذه الخلايا من جميع المصادر تقريبا تحت المجهر - خاصة قبل التمايز- متشابهة بعضها مع البعض الآخر في الشكل، لأدركنا صعوبة مهمة ما نرمي إليه من تحت المجهر في تعريف الخلايا وتحديد مصدرها (٢٨٠).

- واسمات أو أنتيجينات سطح الخلية **Cell surface antigens**

شكل الخلية ومظهرها وحده لا يكفي، لذلك ثمة طرق أخرى لتمييز أو لتعريف الخلايا التي لدينا في المختبر، أو للتأكد من أن هذه الخلية هي المرغوب فيها وهي المطلوبة للعلاج من دون غيرها. وإذا قلنا أن الأثر يدل على المسير والبعر يدل على البعير، فإن الواسمة تدل على الخلية، فهي البصمة الخاصة بها وبكل نوع من الخلايا، بل هي بصمة خاصة ومميزة لكل مرحلة من مراحل التنامي في الخلية (٢٨١).

مثال: الخلايا الجذعية المصنعة للدم HSCs تحمل واسمة أو أنتيجين تسمى CD34، لا يمكن أن تحمل خلايا أخرى هذه الواسمة. فإذا قلنا إن خلايا الدم البيضاء تحمل أيضا واسمات تشبه هذه الواسمة التي تزين أسطح الخلايا الجذعية المصنعة للدم، فإن الواسمة في الحالة الأولى تختلف عن الثانية في أوجه عديدة. وإذا قلنا أيضا إن الخلايا الجذعية العصبية تحمل واسمات خاصة بها، فبالطبع سوف تختلف عن واسمة CD34 الخاصة بالخلايا الجذعية المصنعة للدم، فهي مثلا تحمل واسمة مختلفة تسمى CD133 وخلايا العصبونات تحمل مثلا واسمة تسمى Noggin في مرحلة نمو معينة من حياة الخلايا العصبونية، بينما تحمل الخلايا العصبونية نفسها واسمة تسمى NF في مرحلة أخرى من مراحل التنامي الخلوي! وهكذا في جميع أنواع الخلايا الجذعية وحتى غير الجذعية، فإن كل عمر له علاماته وسماته وواسماته التي تميزه ليس فقط عن غيره ولكن أيضا تميزه عن نفسه! ذلك هو التغيير الذي هو القدر الذي يصيبنا في كل لحظة وفي كل حين، وهو جار علينا وفينا كالزمن شاء من شاء وأبى من أبى.

ـ واسمات كيموحيوية Biochemical Markers

وهي منتجات كيميائية تنتج من عمليات الاستقلاب التي تحدث في الخلية، وتكون مميزة لكل نوع من الخلايا أو من الأنسجة. فمثلا خلايا الأعصاب Nerve cells تفرز الموصل العصبي Neurotransmitters المميزة لها والمخبرة بأن هنا يوجد خلايا عصبية. وخلايا البنكرياس تفرز مثلا الأنسولين والسوماتوستاتين وغيرها من المواد القائلة أن هنا ـ أيها الباحث ـ توجد خلايا بنكرياس، وهكذا الحال بالنسبة إلى جميع أنواع الخلايا والأنسجة المختلفة.

ـ التعبير الجيني ونوع الخلية Gene expression & cell type

كل نوع من الخلايا له جينات خاصة به، يُعبر عنها في فترة زمكانية محددة، لكي تعطي أو لكي تؤدي وظيفة معينة محددة أيضا. فمثلا الخلايا الجذعية المتمايزة أو المتحولة إلى خلايا عصبية، لها جينات معينة يُعبر عنها بشكل معين وفي وقت معين، لا يميز فقط نوع الخلية بل يميز المرحلة التي تمر بها الخلية من مراحل التنامي كما ذكرنا من قبل.

فمثلا، الخلايا العصبية في المراحل المبكرة من النمو تعمل فيها جينات معينة في عمر اليوم الثالث، ثم بعدما تنتهي هذه المرحلة تُطلسم هذه الجينات فلا تعمل، ثم يبدأ عمل جينات أخرى لكي تكمل المهمة الخاصة بدفع نمو وتطور الخلية إلى طور أرقى وأكثر تعقيدا. هذه الجينات بتعبيرها عن نفسها تعكس ذلك في داخل الخلية على هيئة مواد بروتينية معينة كعوامل النسخ وإشارات الاتصال وغيرها. وفي الوقت نفسه أيضا ينعكس تعبير الجينات عن نفسها، خارجيا على مورفولوجي أو شكل الخلية في صورة واسمات كالأعلام تعلوا فوق أسطحها، ومن ثم يكون لدينا مواد داخلية وخارجية بها نميز الخلية وطورها المتغير. كما أن هناك جينات لا تعمل في خلايا معينة، فمثلا خلايا البنكرياس نجد أن جينات الأنسولين تعمل بها جيدا، بينما الجينات نفسها ـ ذات التتابع المعين والمحدد والمعروف ـ لا تعمل في خلايا الرئتين أو خلايا القلب أو المخ مثلا وغيرها! وهكذا فسبحان الذي يغلق جينات ثم يفتحها ويفتح جينات ثم يغلقها، وكل يتم بقدر ومقدار وفي وقت معلوم وفي توافق بديع محكم.

ـ فحص عوامل النسخ في الخلية الجذعية Transcriptional factors

ترى كيف يجري التعبير عن الجين؟ ومن قبل كيف تعلو الواسمات أسطح الخلايا؟! فالجين كما علمنا من قبل مقسم إلى خرجونات Exons منفصلة عن بعضها بدخلونات Introns فوق الصبغي أو فوق أكثر من كروموسوم، ويحيط بالجين أماكن تنظيمية مسؤولة عن عملية ضبط التعبير عن الجين. هذه الأماكن المحيطة بالجين لا ترتبط إلا ببروتين خاص بها وحدها من دون غيرها ـ تماما كالقفل والمفتاح ـ وهو عامل أو عوامل النسخ الخاص بكل جين. ولك أن تتخيل في نواة صغيرة للغاية، حيث يوجد ٤٦ من الصبغيات المحملة بكم هائل من الجينات، ومع ذلك يُنسخ جين من دون المساس بجين غيره قد يكون متاخما له تماما. ليس هذا فقط بل إن هناك آلاف الجينات قد تنسخ في الوقت نفسه! لذا وجب القفل ومعه المفتاح لكل جين حتى يعرف بلاء كل حي. فحين يتحد عامل النسخ (المفتاح) مع منطقة التنظيم (القفل) يحدث تغير في شكل البروتين الكروماتيني الحامل للدنا، ومن ثم الوظيفة، ومن ثم يحدث تغير في شكل تركيب الدنا ـ خيط بكرة الحائك ـ ومن ثم تغير وظيفي مقصود مبرمج فيه مسبقا، والوظيفة هنا أن يفتح الدنا جديلتيه الحلزونيتين في المناطق المنثور عليها الجين المطلوب فقط، ويلد الرنا الرسول الذي يخرج من النواة إلى السيتوبلازم، حيث يُترجم إلى بروتين ذي وظيفة معينة، ينعكس أثرها على الخلية كما قلنا من قبل داخليا في عمل محدد، وخارجيا في شكل واسمات تطفوا فوق سطح الخلية. والخلية الجذعية لها منظومة عمل جينية خاصة، ووجود عامل النسخ الفلاني بها يدل عليها وتدل عليه، ويدل كل منهما على المرحلة العمرية أو التنموية التي هما فيها الآن. ووجوده أو عدم وجوده يدل ـ عند الباحثين ـ على حالة الخلية الصحية والصحيحة، مما يمكنهم من معرفة سلامة هذه الخلية في العلاج أو في غيره [٢٨٢].

ـ فحص النمط النواتي للخلية الجذعية Karyotype analysis

يعتبر عدد الصبغيات أو الكروموسومات ٤٦ في الإنسان عددا يجب أن يكون دائما ثابتا لا زيادة فيه ولا نقصان. وليس ذلك مقتصرا على العدد، بل يتعداه إلى التركيب الكروموسومي نفسه، فيجب أن يكون كل كروموسوم ثابت التركيب، يحمل العدد الطبيعي من الجينات. فلا نرى مثلا قطعة من كروموسوم قد انتقلت والتحمت في طرف كروموسوم آخر، ويجب ألا نرى

منطقة ما على الصبغي قد تضاعفت ومن ثم تضاعف ما بها من جينات، ويجب ألا نرى منطقة ما من الصبغي قد التفت ١٨٠ درجة في الصبغي نفسه، إذ إن هذا يعني أن الجينات المرتبة ترتيبا دقيقا محكما سرمديا قد فقدت ترتيبها وبالتالي فقدت جزءا كبيرا من وظيفتها تلك المرتبطة ارتباطا أساسيا مع التركيب، ويجب ألا نرى تبادلا قد حدث بين قطع معينة في كروموسومين أو أكثر وهكذا. لذلك فإن أي خلل في العدد أو التركيب في كروموسومات الخلايا الجذعية في خط الخلايا المحتفظ به في المختبر، معناه انحراف عن المفروض وعن الطبيعي. وهذا إن حدث فسوف يؤدي إلى خلية جذعية مريضة غير آمنة وغير قادرة على إحداث العلاج الموكل بها. ويتم ذلك بدراسة النمط النواتي Karyotype بأن نفرد جميع الصبغيات أمامنا وهي في طور الاستواء Metaphase ثم نقوم بدراستها وتحليلها. وهناك تقنيات عديدة لتحديد هوية ومواصفات الخلايا الجذعية، مثال ذلك DNA Microarray التي نفحص بها حال كل جين حسب الطلب، وكذلك جهاز سلسلة الدنا DNA sequencer، وتفاعل البلّمرة المتسلسل PCR، وكذلك فرد البروتين protein Profile المعبر عن جين بعينه. وبذلك نستطيع وصف وتحديد ذاتية وماهية كل خلية من أنواع الخلايا الجذعية [٢٨٣].

ـ النشاط البيولوجي للخلايا الجذعية المستخدمة في العلاج Biological activity stem cells

بعد التأكد من ماهية الخلية الجذعية المعدة للعلاج ومميزاتها وصفاتها وطبيعتها وماهيتها واطمئنان الجميع للنوعية المطلوبة، وذلك عن طريق الخطوات السابق ذكرها، يجيء دور مهم يجب التأكد منه وهو هل هذه الخلايا تعمل أو لا تعمل؟ هل هي خلية نشطة عاملة أم أنها كسلانة خاملة لا تعمل ولا خير فيها؟!

لذلك لابد من تحديد نشاط الخلية الجذعية، فمثلا يستخدم القياس الكمي لمعرفة نشاط هرمون الأنسولين الناتج من الخلايا الجذعية المتمايزة إلى خلايا جزر لانجرهانز البنكرياسية، وذلك بواسطة ما يعرف بـBioassay أو القياس الحيوي. وهكذا في جميع حالات الخلايا المتخصصة والمتمايزة من خلايا جذعية [٢٨٤].

٥ ـ تجريب الخلايا الجذعية البشرية المستخدمة في العلاج على حيوانات التجارب أولا وقبل استخدامها في الإنسان

قبل نقل الخلايا الجذعية البشرية إلى المريض، يجب أن نتأكد من مدى سلامتها العامة على الجسد وذلك بنقلها أولا إلى حيوان تجارب مثل الفأر وذلك للتأكد من:

- أن الخلايا الجذعية تحدث الغرض العلاجي المراد منها.
- تقييم السمية التي قد تنتج من استخدام هذه الخلايا.
- تتبع عملية اندماج الخلايا الجذعية المعالجة في النسيج المُعَالج، بواسطة تعليم هذه الخلايا الجذعية بواسمات بروتينية خضراء لاصفة أو فلورسنتية Green fluorescent protein سهلة التعرف عليها في نسيج العضو المعالج في الفأر، عن طريق فحص هذا النسيج تحت المجهر الفلوروسنتي كي نجدها أو لا نجدها. لذلك حينما نعطي فأرا يعاني فشلا كبديا (أحدثت الإصابة بواسطة مواد كيميائية أو بغيرها) خلايا كبدية أولية Hepatocyte precursor cells فإن وظائف الكبد يجب أن تتحسن ويعود الكبد يعمل بشكل ـ إلى حد ما ـ جيد. وهكذا في حالات الفئران المصابة بداء السكر يجب بعد إعطائها خلايا جزر البنكرياس الجرثومية Islet progenitors أن يكون مستوى تركيز الأنسولين في الدم قد وصل إلى معدله الطبيعي، مما ينعكس بدوره على تخفيف أعراض داء السكر أو اختفائها تماما. وكذلك تفيد هذه الطريقة في تتبع الخلايا الجذعية المحقونة في مكان معين بجسم يُراد علاجه، لكنها أحيانا تهاجر ـ وهو أمر غير مرغوب في حدوثه ـ إلى أماكن أخرى تستقر بها، ثم تتمايز إلى أنواع من الخلايا تختلف عن الخلايا الأصلية للنسيج أو العضو الذي إليه هاجرت وهذا يسبب مشكلة كبيرة للمريض.

لدراسة أو قل للمقارنة بين كفاءة استخدام الخلايا الجذعية الجنينية والخلايا الجذعية الناضجة، والخلايا الجذعية الأخرى.

- لتقييم الأفضلية في العلاج بين الخلايا الجذعية غير كاملة التمايز وتلك المتمايزة تماما.

- لتقييم المناعة، فحينما يحقن فأر ـ ذو مناعة مختلفة غير متوافقة ـ بخلايا جذعية جنينية بشرية فإن هذه الخلايا لها القدرة على تكوين Teratomas.



٦ ـ دراسة النواحي التقنية في عملية تحميل الخلية الجذعية بالجين

وجد مونتيني Montini E وفريقه البحثي بمعهد سان رفائيل ـ تيليثون بإيطاليا أن عملية إيلاج الجين داخل جينوم الخلية الجذعية البالغة المنشئة للدم، تسبب تشغيل الجينات الورمية Oncogenes وذلك حين قارن بين نوعين من الفيروسات التي تستخدم في نقل الجين إلى الخلية الجذعية. وجد مونتيني أن الفيروسات الارتجاعية Retroviruses تسرع من إظهار السرطان في الخلية الجذعية، خصوصا حين يجري الإيلاج بين جينات خاصة بدورة انقسام الخلية وفي الجينات الورمية. بينما لم يجد ذلك في الفيروسات العدسية Lentviruses ووجدها أقل ميلا ـ حين استخدمها كناقل ـ لإحداث السرطان في الخلية الجذعية المنشيءة للدم. إذا فدراسة الناقل لا تقل أهمية عن دراسة الخلية الجذعية المحملة بالجين المعالج [٢٨٥].

ويجب أن نوضح شيئا مهما وهو أن هذه العوائق لم تمنع الباحثين من استخدام الخلية الجذعية ـ خاصة المنشئة للدم ـ في العلاج. فمثلا في مركز ديترويت الطبي بولاية ميتشيغان وجد الباحثون أثناء ازدراع الخلايا الجذعية المنشئة للدم في المريض، أن ذلك يصحبه انسداد شديد في الأوعية الدموية والمصحوب بالاختلال الوظيفي للعضو، ووجدوا أن هذا يؤدي إلى ارتفاع في نسبة الوفيات. والحل كان في استخدام دواء يسمى مضاد للتجلط أو للثرومبين ـ ٣ Anti-thrombin III (AT-III) الذي بتناوله قلت نسبة السمية ومن ثم قل عدد الوفيات [٢٨٦]. كما أُعطي أيضا دواء مضاد للفطريات يسمى ميكافانجين Micafungin لمريض نقلت إليه خلايا جذعية منشئة للدم، للعلاج من Neutropenia ولم تسجل على المريض أي إصابة فطرية بعد ذلك [٢٨٧].

وهكذا فعملية استخدام الخلية الجذعية بأنواعها المختلفة في العلاج هي عملية معقدة وليست بسيطة، وتحتاج إلى العديد من الإجراءات الأمنية والوقائية عند إدخالها جسد المريض. وسوف تُلقي الأيام القادمة الضوء على كل جوانب نقص الأمان في العلاج بالخلية الجذعية، وسوف نعرف الكثير من التقنيات التي تجعل عملية الاستخدام الروتيني للخلية الجذعية في العلاج عملية سهلة وبسيطة. ولابد لنا أن ندرك جيدا أن كل كشف طبي

مهم وفعال كان متعثرا جدا في بداياته، وفي عملية التطبيق بالذات، ولولا دأب الباحثين وصبرهم ما دفع إلى السطح أي علاج أو اكتشاف. ومهما كانت العقبات التي نلقاها في استخدام الخلية الجذعية في العلاج، لابد لنا ألا ندعها تثبط من عزمنا وتهبط من حماسنا في الاقتراب منها والتعرف على الكنوز التي تحويها والاستفادة التامة بها، خاصة أنها حقا تعتبر فتحا طبيا كبيرا بل هي في واقع الأمر معجزة طبية وهبها لنا الله حينما كثرت الأوجاع وتفاقمت الأمراض ونتجت أنواع جديدة منها ليس لنا بها عهد، وليس لنا من كواهل تنوء بثقلها الشديد.



الخلية الجذعية والقيم الدينية والأخلاقية

«ماضينا قابع في حاضرنا»
المؤلف

ككل شيء يبزغ جديدا، أثارت الخلية الجذعية - خصوصا جنينية المصدر - جدلا واسعا حين ظهرت على سطح الأحداث في جميع دول العالم عامة والمتقدم منه خصوصا. وخشي الأخلاقيون ورجال الدين أن تنتشر المادية باسم التقدم العلمي، وأن يزيف الواقع باسم العلم، وأن ينسينا طموح العلماء ووعودهم لنا بالخلاص من المتاعب، المعنى الحقيقي لوجودنا، ويبعدنا عن التمسك بالقيم الإنسانية والمبادئ الدينية في عالم انتشرت فيه المادية والتكنولوجيا على حساب المشاعر والأحاسيس. ورأى البعض أنه لابد ألا نجعل من بعض العلوم - كالذرة والهندسة الوراثية والاستنساخ ثم أخيرا الخلية الجذعية - أسلحة ضد وجودنا وقيمنا وأخلاقنا، وبالتالي سلامة الإنسان فوق سطح هذا الكوكب. ودافع من هم في جانب الخلية

الجذعية بأن العلم لا يعرف الحدود والعراقيل، وأن البحث لابد أن يستمر لاكتشاف البدائل والحلول، فنحن في حاجة إلى معرفة ضرورية كافية حتى نبقى في هذا الوجود!

ولمعرفة سبب معارضة مواصلة الأبحاث في الخلية الجذعية لابد لنا أن نبرز القصة مرة أخرى في اختصار شديد.

فلكي نحصل على الخلية الجذعية الجنينية، التي كما عرفنا من قبل لديها المقدرة التامة على إعطاء جميع الخلايا المتخصصة في جسم الجنين، التي تنشأ من الوريقات الثلاث الجرثومية الجنينية: الإندوديرم والميزوديرم والإيكتوديرم لابد أن يكون لدينا جنين جاء من اتحاد بويضة أنثوية مع حيوان منوي ذكري لإنسان، وهذا هو سبب أنها مشكلة أخلاقية ودينية، إذ إن ذلك لا يثير هذه النوعية من المشكلات لو حدث في الحيوان. وفي اليوم الخامس من عمر الجنين تقريبا، يكون لدينا العديد من الخلايا التي تقبع بين خلايا الكتلة الخلوية الداخلية أو خلايا الإبيبلاست، التي من بينها ـ في المختبر- تخرج الخلايا الجذعية الجنينية. ولكي نحصل على هذه الخلايا الجذعية، لابد من تحطيم بنية الجنين، أي قتله! ولابد أن نوضح أن هذا يحدث فقط مع الخلية الجذعية الجنينية، وليس مع الخلايا الجذعية الأخرى، كالخلية الجذعية البالغة والخلية الجذعية من دم الحبل السري أو غيرهما من أنواع الخلايا الجذعية الأخرى.

وفي الولايات المتحدة، وهي من أكثر وأكبر الدول انفتاحا في ما يتعلق بالقيم الأخلاقية والدينية، أصدر الرئيس والكونغرس الأمريكيان قانونا في أغسطس العام ٢٠٠١ يحظر قتل الجنين البشري لغرض استخدام خلاياه في الحصول على الخلية الجذعية الجنينية! لكنه في الوقت نفسه سمح بمواصلة البحث في الستين خطا خلويا الباقية من الخلية الجذعية الجنينية، التي كانت في معامل العلماء قبل قرار الحظر في أغسطس ٢٠٠١، وقد أدى ذلك الحظر إلى أمرين:

الأول: ثورة وغضب الباحثين في هذا المجال، نظرا إلى إدراكهم أهمية النتائج المتوقعة والمبشرة من الخلايا الجذعية في علاج كثير من الأمراض ـ كما رأينا في الفصول السابقة ـ خاصة مرض السكر والقلب والشلل وباركينسون وهنتنغتون وغيرهما من الأمراض العصبية المستعصية والخطرة.



الثاني: تأخر دوران عجلة البحث في خبايا الخلايا الجذعية الجنينية، ومعرفة المزيد من أسرارها العظيمة، مما دفع العلماء إلى البحث عن بديل وحلول لهذه المشكلة كما سنعلم في آخر هذا الفصل.

وبشكل عام انقسم الناس إلى فريقين، فريق يؤيد قتل الجنين في سبيل الحصول على خلايا جذعية لعلاج أمراض خطيرة قاتلة، وأن هذا في خدمة البحث العلمي البحت، وليس رغبة من الباحثين في قتل الأجنة، كما أن هذا القتل للجنين - إن كان حقا قتلا - فإنه قد حدث خارج الرحم وفي أنبوبة الاختبار، وبالتالي فهو يختلف تماما عن معنى قتل النفس كاملة البنية والهيئة، كما أنه لم يكن إجهاضا عن عمد للجنين من الرحم. كما أن آخرين يقولون إن الجنين في الأنبوبة ما زال خلايا قليلة وليس أعضاء كاملة واضحة، وتحطيم بنية الخلايا المتراصة لا يعد قتلا لنفس بريئة. كما أن معظم الأجنة التي بين يدي الباحثين الآن، جاءت من مختبرات وعيادات اختبارات الخصوبة، حيث حُصِل عليها كفائض من محاولات لتجريب إنجاح عملية الإخصاب في الأنبوبة، ولا تعد تخطيطا مسبقا ومبيتا لقتل الجنين، كما أن الباحثين أحيانا يحصلون عليها من الأجنة المبكرة جدا المجهضة تلقائيا. بينما الفريق الآخر يعارض بشدة قتل الجنين، فهو قتل لنفس بريئة وكائن حي له حرمة وله الحق في مواصلة الوجود في جميع الأديان، كما أنها عملية تتنافى مع الأخلاق الاجتماعية والأخلاقية. وقد نادى هذا الفريق بالاكتفاء بمتابعة البحث في الحيوانات، أو تحوير الخلايا الجذعية في الحيوان عن طريق جيناتها إلى خلايا متخصصة تخدم الإنسان، وهذا ليس أمرا سهلا أبدا.

بيد أن حكومات كثيرة وأولاها الولايات المتحدة الأمريكية وبريطانيا وبعض دول العالم المتقدم أصدرت قرارات تسمح بمواصلة الأبحاث في الخلايا الجذعية الجنينية ولكن بشروط:

١- أن تؤخذ موافقة كتابية من والدي الجنين بهدف الحصول على الخلايا الجذعية من جنينهما.

٢- أن تكون الخلايا الجذعية الجنينية قد حصل عليها من أجنة التلقيح الاصطناعي وليست من الحمل الطبيعي.

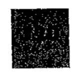
٣ـ أن تكون الخلايا الجذعية الجنينية قد جاءت من أجنة فائضة وليست مطلوبة لعمليات التلقيح الاصطناعي.

٤ـ ألا يكون المتبرعون بالأجنة يرمون إلى الكسب المادي من وراء ذلك.

وتمضي الأيام بين شد وجذب بين الباحثين والمسؤولين في الحكومات عن منع أو الحد من الأبحاث في مجال الخلية الجذعية الجنينية. فريق يريد أن يطلق العنان للبحث في الخلية الجذعية الجنينية، وفريق آخر يقف ضد مواصلة قتل الأجنة لتكملة الأبحاث، وأن يكتفي الباحثون بمواصلة أبحاثهم على ما معهم من خطوط خلايا جذعية جنينية قديمة. والواقع أن الفريق الذي يريد أن يرفع الحظر عن أبحاث الخلية الجذعية الجنينية، لا يريد خلايا جذعية من أجنة مقتولة بقدر ما يريد تمويلا للبحث فيها، فهم لديهم قدر كاف من الخلايا الجذعية الجنينية التي تمكنهم من مواصلة البحث، فطبيعة هذه الأبحاث تتطلب مبالغ ضخمة من الأموال، وهم متأكدون في النهاية أن الأيام سوف تأتي بالجديد وبالبديل عن قتل الجنين ـ كما سنرى في نهاية هذا الفصل- وذلك بشرط توافر المال في أيديهم. كما أن بعضهم قلق لأن خطوط الخلايا الجذعية القديمة قد تتغير صفاتها مع مرور الأيام، وهو الأمر الذي يقلل من مصداقية نتائج الأبحاث ويبعدهم عن الإمساك بالحقيقة.

واستمر اللغط والجدل في كل العالم المتقدم حول رغبة العلماء في مواصلة أبحاثهم غير ناظرين إلى عملية قتل الجنين وهو في أنبوبة الاختبار على أنها جريمة، بقدر ما هي نوع من البحث كأي بحث يجرونه على الخلايا الأخرى! اضطر هذا حكومات دول مثل المملكة المتحدة البريطانية، إلى تمرير تشريع يقر إمكان الحصول على ترخيص يسمح للباحثين باستخدام الأجنة بهدف البحث للأغراض الآتية:

- مواصلة الأبحاث المتقدمة في علاج العقم.
- زيادة المعرفة بعملية التنامي الجنيني، خصوصا في مراحله المبكرة جدا.
- زيادة المعرفة بأسباب التشوهات الخلقية.
- زيادة المعرفة بأسباب الإجهاض، خصوصا الإجهاض المبكر.



- الرغبة في تراكم معلومات كافية عن الأمراض الخطيرة، وبالتالي تجنب أسبابها أو التمكن من تطوير أدوية لعلاجها.

- تطوير تقنيات أكثر فعالية لمنع الحمل.

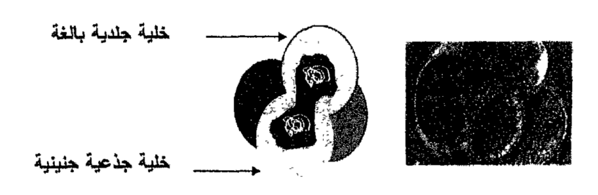
- تطوير طرق الكشف عن وجود جينات طافرة أو صبغيات معيبة في الجنين قبل عملية زراعته في الرحم.

في هذا الوقت اعتبر معظم المواطنين الأمريكيين معارضة الكونغرس اعتماد ميزانيات مالية لمواصلة البحث في الخلية الجذعية الجنينية، عاملا لتخلف الولايات المتحدة في هذا المجال المهم الذي تقدم فيه غيرهم، وباتت الولايات المتحدة مقتادة فيه بعد أن كانت قائدة، وتساءلوا عن الفائدة التي قد تعود على بلدهم جراء هذا الحظر. فالمملكة المتحدة في مايو العام ٢٠٠٤ أنشأت أول بنك في العالم للخلية الجذعية الجنينية. وإذا كان الأمريكيون أنفقوا عشرة مليارات دولار على الخلية الجذعية، فإن المملكة المتحدة قد أنفقت تريليون دولار! أما دول أخرى ككوريا الجنوبية، فقد أنفقت حتى الآن خمسمائة مليار دولار، بينما الصين القوة العظمى القادمة أنفقت عشرة تريليونات من الدولارات! وانضم إلى هذه الدول التي أقرت مواصلة البحث في الخلية الجذعية الجنينية دول كثيرة منها، أستراليا، السويد، الأرجنتين، البرازيل، أورغواي، اليابان، بلجيكا، هولندا، سويسرا، فنلندا، اليونان وسنغافورة وغيرها من الدول التي في طريقها الآن لمواصلة العمل والإنفاق على البحث في تلك الخلية الساحرة. ويا للسخرية والحزن في عين الوقت، فلم نر حتى طيف اسم دولة عربية واحدة!

المفاجأة الكبرى في البحث في الخلية الجذعية الجنينية

لم يسكت علماء الولايات المتحدة أو يقفوا مكتوفي الأيدي، بل عملوا على الرغم من هذا الجدل والصراع مع الكونغرس، حتى جاء يوم ١٧ أغسطس العام ٢٠٠٥ وأعلن الدكتور كيفين إيغان Kevin Eggan مع دوغلاس ميلتون Douglas Melton وفريق بحثي متميز في معهد الخلية الجذعية بجامعة هارفارد الأمريكية، أعلنوا أنهم تمكنوا من الحصول على الخلية الجذعية الجنينية من دون الحاجة إلى قتل الجنين! أي من دون الحاجة إلى

بويضة مخصبة جاءت من اتحاد حيوان منوي لرجل مع بويضة من أنثى. وأنهم أعادوا برمجة المادة الوراثية لخلية جسدية عادية تماما، مثل الخلية الجلدية البالغة. وقد تمكنوا من ذلك بأن أدمجوا Fusion خلية جذعية جنينية قديمة - التي يمتلكونها بالفعل من قبل الحظر - مع خلية جلدية بالغة (الشكل ٢٢) مما أدى إلى نوع من الخلخلة في البروتينات المطلسمة لجينات الخلية الجلدية البالغة، فأعيدت برمجتها وتحولت بحيث أصبحت تمتلك - تقريبا - خواص الخلية الجذعية الجنينية نفسها (٥٣).



الشكل (٢٢) يوضح اندماج الخلايا الجذعية الجنينية في الخلايا الجلدية البالغة لإعادة برمجة الأخيرة.

يا لها من مفاجأة سارة هزت كل الأوساط العلمية، كما أنها أيضا بعثت نوعا من الراحة في صدور المعارضين للبحث في هذا المجال بحجة قتل الجنين. وكما أوضح الباحثون والمتخصصون، فلو أن المادة الوراثية للخلية الجذعية البالغة التي برمجت إلى مادة وراثية كالتي في الخلية الجذعية الجنينية، حافظت على تلك الميزة الممتازة بعد نزع الدنا الخاص بالخلية الجذعية الجنينية المُحَفِزة والمُتَسَبِبة في إعادة البرمجة، لكان ذلك فتحا طبيا خطيرا، يقود إلى صنع خط خلايا جذعية جنينية من كل مريض خاص به هو من دون الخوف من مشاكل المناعة، ومن دون الحاجة إلى خلق جنين ثم تدميره. كما أننا سنكون في غنى عن الحديث عن الحظر المفروض



ولو معنويا على استخدامها بسبب محظوراتها الأخلاقية والدينية، ما دامت الخلية الجذعية الجنينية جاءت بطريقة ليس فيها أي مساس بأخلاقيات المجتمع أو بالدين. وبذا يستطيع الباحثون أن يحصلوا على النفقات المالية اللازمة لإجراء أبحاثهم في شكل قانوني وبموافقة الجميع حكومات وشعوبا. ووجد العلماء أن هذه الخلايا الجذعية الجنينية المبكرة الجديدة والآتية من خلية جلدية بالغة، تحمل المواصفات الخاصة والمميزة للخلايا الجذعية الجنينية المبكرة نفسها، التي أخذناها من قبل من بين خلايا الكتلة الخلوية الداخلية للتوتية. فهي مثلها في الشكل ومعدل النمو، وكذا العديد من المميزات المهمة والمميزة للخلايا الجذعية الجنينية البشرية، كما أنها لديها القدرة الوافرة Pluripotency على أن تتمايز - وهو المهم - إلى جميع الخلايا المتخصصة التي مصدرها في الحالات العادية الطبقات الجنينية الجرثومية الثلاث.

الأمر الذي جعل باحثي هارفارد يؤكدون بكل ثقة أن الخلايا الجذعية الجنينية البشرية لديها القدرة الكاملة على إعادة برمجة المادة الوراثية الخاصة بالخلايا الجسدية البالغة وذلك حين يجري إدماجهما معا.

لكن ما القصة التي حدثت للخلايا الجلدية البالغة وجعلتها تتصابى وتعود إلى المرحلة الجنينية المبكرة؟

الموضوع كله يكمن في قلب الجينات، تلك المنثورة فوق شرازم بروتينية تعرف بالصبغيات أو الصبغيات في داخل نواة الخلية، فالجينات تعمل بمواقيت زمنية ومكانية غاية في الدقة. فما الذي جعل خلايا الكبد كبدية، والبنكرياس بنكرياسية، والكلية كلوية، والمخ عصبونية؟! على الرغم من أنها جميعا تحوي مادة وراثية واحدة، لكنها - أي الخلية المتخصصة كالكبدية مثلا - لا يعمل داخل مادتها الوراثية سوى جينات بعينها، وهي الجينات التي تميزها ككبد مع جينات حفظ الوظائف الأخرى في الخلية Maintenance genes، وعندئذ تصبح خلية كبدية متخصصة تماما. بينما - في الوقت نفسه - تطلسمت فيها جميع الجينات الأخرى، مثل الجينات التي تجعلها خلية عصبونية مثلا أو بنكرياسية وهكذا. إذن فالجينات كلها موجودة بالفعل، لم ترحل ولم تتغير، لكنها فقط طُمست بالبروتينات التي تظل قابعة فوق جميع

الجينات التي لا حاجة للخلية المتخصصة إليها، لقد أدت مهمتها من قبل ـ حين كانت جنينية ـ على أكمل وجه، وقامت بدورها على خير ما يرام، ثم انسحبت في صمت بعيدا عن البيئة ومناوشاتها الدائمة لها، التي تطلب منها أشياء كثيرة لا ينبغي لها أن تقوم بها أبدا، إذن فخير حل هو العيش تحت طمس البروتينات أو الإمساك بجزيء الميثيل الذي يدمغ عملها فتخرس إلى الأبد، ويحدث ذلك بأن تقوم جينات أخرى في الخلية نفسها بالعمل على طمس الجينات غير المطلوبة بالبروتينات وبالمثيلة Methylation وبطرق أخرى. وبذا تكون قد غابت تماما عن خشبة مسرح الخلية المملوء بالأحداث والمزدحم بالصراعات، إلى أن يجيء يوم الوعيد ويخلخل البروتين ويطرد من فوق الجينات، وتدب الحياة في بقية الجينات الحفرية التي مر عليها زمن طويل وهي مدسوسة في المكان كالسر بعيدة عن فعل الزمن، ويحدث هذا بدمج مادتها الوراثية في المادة الوراثية لخلية جنينية جذعية. فالخلية الجنينية الجذعية تمتلك برنامجا وراثيا عاما، غضا، طازجا، بخيره، ما زال يحمل كل شيء، أو لنقل مازال يحمل كل عوامل وبرامج التخصص. فها هي الخلية الجذعية الجنينية بجينومها البكر تدخل على جينوم خلية جلدية بالغة، فتنعشها وتبعث فيها الحياة من جديد، وتبعث فيها الأمل وتزيل من فوق جيناتها المطموسة كل البروتينات القديمة المتراكمة فوقها كالأثر والملتصقة بها كجزء منها، فتظهر الجينات التي كانت مدسوسة مطموسة من قبل وتتنفس من جديد نسمة الحرية التي فقدتها منذ زمن بعيد، وتخبر الجميع بأنها اليوم قد بات لديها كل الجينات في حالة استعداد تام مدهش لتعطي بلا حدود. والموضوع ببساطة أن المواد الكيميائية الجنينية، إن صح التعبير عنها بذلك، كعوامل النسخ وإشارات وجزيئات التخصص ومكونات وسط خاصة، ما زالت موجودة في الخلية الجذعية الجنينية، لذا فعند امتزاجها مع جينوم الخلية الجلدية البالغة، فإن كيماويات الخلية الجنينية تعمل على جينوم الخلية البالغة، فتغير من شكل البروتين الكروماتيني الذي يحمل الجينات وتعيد ترتيبه، ومن ثم تغير في شكل البروتينات المطلسمة لجينات غير عاملة أو مدموغة Imprinted genes وبالطبع منها جينات الجنين البكر أيام زمان، حين

كان ينمو وينقسم، وتصبح هذه الجينات عرضة لعوامل نسخ وإشارات جنينية عديدة، فتتحد عوامل النسخ مع جيناتها التي في شوق إليها منذ زمن طويل ـ بالضبط منذ أن كانت جنينية ـ عندها يفتح الجين جديلتيه الجميلتين، ويخرج رسالة منه وهو سعيد أيما سعادة، إذ إن الرسالة فيها عودة إلى الطفولة وإلى المرح وإلى الحرية والمقدرة على التحول إلى أي شيء! أو لنقل إلى أي خلية، فإنه وبالتعاون مع إخوته من الجينات الأخرى تستطيع معا أن تبني الخلية التي تريدها. إذن فالخلية التي كانت جلدية بالغة بالأمس أصبحت جنينية تماما اليوم، لديها برنامج كامل وجاهز ليعطي كل ما يُراد منه من خلايا متخصصة، وهكذا فإن ماضينا قابع في حاضرنا. سوف تأخذ أيها الباحث المجتهد وأيتها المراكز العاملة في جد واجتهاد، كل ما تريدونه من نتائج وخلايا متخصصة. والعملية كلها ما هي إلا مقدرة على توفير الإشارة التي تقوم بعملية عكسية نحو التخصص العام، إن صح التعبير، ومن ثم التوجيه نحو الخاص من قلب العام. وهكذا فتاريخ التنامي الجنيني المبكر كله موجود، ولنقل إنه مدسوس في ثنايا الجينوم الشاسع في كل خلية، ولا نبالغ إذا قلنا إن كل شيء موجود في هذا الجينوم البشري العجيب، وعلينا فقط اكتشافه ومعرفة زمكان التدخل؟

المشكلات التي تعوق عملية إدماج الخلية الجذعية الجنينية في خلية جسدية بالغة Fusion experiments

لكن ليس الأمر بهذه البساطة، إذ إن هناك بعض العقبات التي تحتاج إلى حلول، منها أن الخلية الجذعية الجنينية الناتجة من دمج خلية بالغة (جلدية مثلا) مع خلية جذعية جنينية، هي خلايا غير طبيعية، ذلك لأنها تحتوي على مجموعة صبغيات من كلتا الخليتين، أي بها ٩٦ صبغيا! فهي تحتوي على مجموعة صبغيات زيادة على المعدل الطبيعي في الخلية الواحدة. لذلك فالمشكلة الأولى التي تقابلنا هي البحث عن طريقة كي نتخلص بها من جينوم (صبغيات) الخلايا الجذعية الجنينية المحَفِزة، ونستبقي جينوم الخلية الجسدية البالغة، الذي أعيدت برمجته، بشرط ألا يحدث مساس بعملية إعادة البرمجة التي جرت! لذا فإن كيفين إيغان قال

إنه سوف يتحايل على هذه المشكلة، بأن يسحب المادة الوراثية الزائدة - وهي هنا دنا الخلية الجذعية الجنينية القديمة - قبل أن تكتمل عملية المزج بين مكونات الخليتين.

ومن ضمن المشكلات الأخرى التي تعوق طريقة الاتحاد الجديدة، أن كيفين وفريقه لم يحصلوا على خلية مدمجة ناجحة إلا بصعوبة بالغة، فحين خلطوا ملايين الخلايا الجسدية الجلدية البالغة مع ملايين من الخلايا الجذعية الجنينية في وسط كيماوي مناسب، فإنهم تقريبا حصلوا على خلية جديدة واحدة أعيدت برمجتها من كل ألف خلية نجحت في الاتحاد، مما يبين أن الطريق صعب وليس مفروشا بالورود، بل يحتاج إلى سنوات ليست قليلة من البحث والدرس كي يتم بالنجاح الذي نريد!

المشكلة الأخرى هي أن الباحثين، وإن كانوا لم يخلقوا جنينا ولم يقتلوه، فإنهم مع ذلك استخدموا خلية جذعية جنينية جاءت من قبل من جنين بشري استخدم في عمليات التلقيح الاصطناعي لعلاج العقم، وقد قتل بالفعل! وعلى الرغم من أن الباحثين ردوا على ذلك بأنهم استخدموا خلايا جذعية جنينية قديمة كانت لديهم قبل الحظر، فإنهم في النهاية قد استخدموا خلايا جذعية جنينية بشرية من أجنة قتلت بالفعل، وأن حجتهم بعدم مساسهم بالجنين ما زالت حجة واهية.

وعموما فقد استقبل الباحثون والأوساط العلمية والاجتماعية هذه الطريقة الجديدة الخاصة بإعادة برمجة الخلية الجسدية البالغة، بترحاب بالغ، واعتبروا أنهم قد عثروا على منجم تبر لا ينضب. على الأقل أصبح الآن بإمكانهم الحصول على الخلية الجذعية الجنينية دون الحاجة إلى البويضة البشرية.

تدعيم نتائج كيفين وميلتون

لقيت مقدرة كيفين وفريقه البحثي على تحويل الخلية الجسدية البالغة إلى خلية جذعية جنينية مبكرة، دعما من باحثين كثيرين أمثال الدكتور يوري فيرلنسكي Yuri Verlinsky من مركز وراثة التناسل في شيكاغو، والذي أعلن في مؤتمر في العاصمة الإنجليزية لندن، أنه حصل على العديد من خطوط خلايا جذعية جنينية عن طريق إعادة برمجة خلايا

جسدية بالغة، مثل الخلايا الجلدية، وذلك من خلال دمجها مع نواة خلية جذعية جنينية أخرى. فحصل على خلايا تشبه وراثيا الخلية الجسدية الجلدية، لكنها في الوقت ذاته تحمل صفات وخصائص الخلية الجذعية الجنينية الأصلية نفسها. جرى ذلك من دون الحاجة إلى بويضات بشرية أو من دون استنساخ خلايا الجسد. كما عضد من نتائج كيفين وأثبتها الدكتور آلان تراونسن Allan Trounson من أستراليا في العام ٢٠٠٥ نفسه، حين أعلن أنه تمكن من دمج خلايا فأر جسدية بالغة مع خلايا جذعية جنينية لفأر، فنتج من ذلك خلايا تحمل صفات الخلية البالغة لكنها رجعت إلى خاصيتها الجنينية الأولى، وهي خاصية وفرة القدرات Pluripotent، أي باتت لديها الخصائص الوظيفية للخلايا الجذعية الجنينية المبكرة، ثم عضد آلان ترانسن ذلك ببحث شيق آخر بعدها بعام. وعلل البعض ذلك التغير أو إعادة البرمجة الذي يطرأ على جينوم الخلية الجسدية بأنه نتيجة «لشيء ما» داخل الخلية الجذعية الجنينية المستخدمة لإعادة البرمجة، والذي يستطيع أن يؤثر في نواة الخلية البالغة، ويغير من الشكل الوظيفي للبروتين الكروماتيني الذي يحمل الدنا ـ كما ذكرنا من قبل ـ مما يحدث إعادة في عملية التعبير الجيني، فترتد الخلية الجسدية إلى أطوارها الجنينية الأولى من دون المساس بهيئتها الوراثية الأساسية. وذهب فيرلنسكي إلى أن هذا الشيء موجود في سيتوبلازم الخلية الجذعية الجنينية، بيد أن تراونسن الأسترالي عزا السبب إلى أن شيئا ما موجود في نواة الخلية الجذعية الجنينية وليس في السيتوبلازم، كما يزعم فيرلنسكي. وأثبت ذلك بأن فصل نواة الخلية الجذعية الجنينية عن السيتوبلازم وأجرى عليها تجاربه السابقة، فوجد أنها هي التي تعيد برمجة جينوم الخلية الجسدية البالغة وليس السيتوبلازم، وأن هذا الشيء الموجود في النواة هو ـ تحديدا ـ يسمى النيوكلوبلازمين Nucloplasmin (288,53). والواقع أن تفسير تراونسن هو الأقرب إلى النظرة المقبولة عموما من أن التمايز أو إعادة البرمجة تجري نتيجة لتغيرات منتظمة متعاقبة في التعبير الجيني تحدثها تفاعلات بين النواة (نواة الخلية الجذعية الجنينية المستخدمة في إعادة البرمجة) والبيئة السيتوبلازمية المتغيرة (وهي هنا البيئة السيتوبلازمية للخلية الجسدية). والأهم من هذا

أن تفسيره وجد دعما من بحث شائق أجراه تاماداHiroshi Tamada وفريقه البحثي في اليابان، حيث أثبتوا فيه الدور الفعال للنيوكلوبلازمين في عملية إعادة البرمجة [٢٨٩]. ومن الملاحظ من هذه النتائج أنها مخالفة نسبيا لما قام به إيان ويلموت وفريقه البحثي في معهد روزالين في اسكتلندا لإنتاج النعجة دوللي، حيث إن سيتوبلازم البويضة هو الذي كان الفاعل والمحرك لعملية إعادة البرمجة، وقد يكون السبب أن السيتوبلازم في حالة دوللي كان من بويضة مفرغة، عموما إنها البيولوجيا بما تحوي من الغاز تعادل لغز الحياة نفسه! وهكذا دائما تطرق كلمة التغير أبواب كل شيء، تلك الكلمة التي علق عليها الفلاسفة خاصة هيغل أن كل شيء به تضاد وتغير، وها هو التضاد وها هو التغير في بيئة السيتوبلازم يخلقان مجالا للفعل، فعل التعبير الجيني ذاته الذي، في حقيقة الأمر، ما هو إلا نوع من التغير.

تطبيقات عملية إعادة البرمجة في علاج الأمراض

أنت تستطيع الآن، ببساطة، أن تأخذ مثلا خلية جلدية بالغة من مريض السكر أو من مريض مصاب بمرض عصبي في عموده الفقري أو من مريض الشلل الرعاش أو غيرها من الأمراض، ثم تدمج خلية المريض البالغة مع نواة خلية جذعية جنينية، قد تكون جاءت من خط خلايا جذعية جنينية قديمة من جنين ما، وبالتالي سوف تتحول خلية المريض الجلدية البالغة إلى خلية تحمل خصائص الخلية الجذعية الجنينية. ومن ثم تستطيع الخلية الجذعية الجنينية الجديدة في المختبر، في الاتجاه الخلوي التخصصي الذي تريده، أن تتحول إلى خلايا بنكرياسية تفرز الأنسولين مثلا لعلاج مرض الداء السكري، أو إلى خلايا عصبونية، أو إلى أي نوع آخر من خلايا المخ لعلاج مريض باركينسون أو الشلل الرعاش أو أمراض القلب، أو علاج الصلع والفشل الكلوي أو غيرها من الأمراض التي كان علاجها أمرا يكاد يكون مستحيلا. فمثلا تمكن تيلور ايه Taylor R.A ومعه آلان تراونسون من تحويل خلايا ظهارية - في وجود خلايا ميزنكيمال - Mesenchymal cells إلى نسيج غدة البروستاتا Prostate tissues وذلك بعد دمجها بخلية جذعية جنينية [٢٩٠].

وبذلك نكون ليس فقط تغلبنا على المشكلة الأخلاقية والدينية الملتفة كالحبل الخانق حول عنق الخلية الجذعية الجنينية الآتية من قتل الأجنة، لكننا أيضا نكون قد تجنبنا تماما مشكلة المناعة، حين أخذنا خلايا المريض نفسه وأعدنا برمجتها من جديد، وبذا لا نحتاج إلى اللف والدوران حول الجهاز المناعي لكي نتجنب اللفظ والطرد، ولا نحتاج إلى حجب الخلايا في ثوب خدّاع متسللة ـ إلى داخل جسم المريض ـ كاللص. وأهم من هذا ومن قبل ومن بعد يستطيع الباحثون أن يطلبوا من حكوماتهم بصوت عال إمدادهم بما يحتاجون إليه من نفقات لتمويل أبحاثهم المثمرة بكل ثقة وعلى الملأ. إنها حقا تجارب الاندماج المثمرة Fusion experiments.

البدائل الأخرى للحصول على الخلية الجذعية الجنينية

١ - الحصول على خلايا ما زالت محتفظة بالحياة من أجنة في طريقها إلى الموت المؤكد أو ميتة بالفعل:

وجد العلماء أن هناك العديد من الأجنة تحتوي على عدد غير طبيعي من الصبغيات، والتي حتما سوف توقف نمو الجنين في مرحلة ما من عمره. بيد أن هناك أنواعا من الأجنة تحوي داخلها خليطا من الخلايا «موزاييك» Mosaic، بعض منها يحوي العدد الكامل الطبيعي من الصبغيات وهو ٤٦ صبغيا في الإنسان، والبعض الآخر يحوي خلايا غير سليمة أو غير طبيعية العدد الصبغي. استغل العلماء وجود الخلايا كاملة وسليمة العدد الصبغي في جنين آيل للموت، فعزلوها ونمّوها بغية الحصول منها على خلايا جذعية جنينية، وهذا ما اضطلع به الدكتوران ذوكر ولاندري Zuker & Landry في جامعة كولومبيا بالولايات المتحدة الأمريكية [٢٩١]. وإذا نظرنا أخلاقيا ودينيا إلى هذه الطريقة أعتقد ـ من وجهة نظر غير متخصص ـ أنها لا تحمل أي انتهاكات لحقوق الإنسان أو للأديان السماوية والأعراف والأخلاق، ذلك لأن الأجنة المأخوذة منها الخلايا الجذعية تكون أجنة في طريقها الموت أو ميتة بالفعل. ولكن البعض جادل في أن معرفة ما إذا كان الجنين قد فارق الحياة بالفعل أم مازال متشبثا بها ليست عملية سهلة. إلا أن بعض الباحثين رد على ذلك بأنهم في الطريق إلى التعرف على واسمات خاصة بالخلايا الميتة والتي ظهورها يؤكد موت الجنين تماما.

٢- من مسحة خلوية من أجنة على قيد الحياة - Cell Biopsy of still living embryos :

بشرط ألا يُحدِث أخذ هذه الخلايا من الجنين أية أضرار أو إتلاف له. وتؤخذ هذه الخلايا كي تنتج منها خطوط خلايا جذعية.وهذه الطريقة ليس فيها أي خطورة على الجنين، كما أنها أخلاقيا وعرقيا لا تبدو تقريبا لها أخطار. ولكن هل يتساوى استخدامها بعد ذلك في علاج مريض مصاب بالسكر أو بالباركينسون كخلايا جذعية ونقل الدم من شخص سليم إلى المريض أم لا.

٣- نقل نواة جسدية محوَرة أو معدَّلة إلى بويضة مفرغة Nuclear transfer :

ويجري ذلك بنقل النواة الجسدية المعدلة إلى بويضة خالية من نواتها، بالطبع، لكنها محتفظة بالسيتوبلازم الخاص بها، وهي فكرة الاستنساخ المشهورة التي أُنتجت بها النعجة الشهيرة دوللي. والهدف الأساسي هو إنتاج شيء ما لا نستطيع بأي حال من الأحوال أن نسميه جنينا، لكننا نستطيع أن نشتق منه خلايا جذعية متعددة القدرات [٥٤]. والفكرة أن البويضة المفرغة بما تحويه من سيتوبلازم به مواد معينة كما به ميتوكوندريا تحمل جينات الأم، تعيد، كما هو معروف في حالة دوللي، المادة الوراثية إلى الخلية الجسدية البالغة التي أدخلت فيها إلى أطوارها الجنينية الأولى، ثم تحول هذه الخلايا في المختبر إلى خلايا جذعية جنينية. إذن، لدينا نواة خلية جسدية محورة أخذت من مريض ما، ندخلها في بويضة مفرغة - والتي لابد أن تكون مأخوذة من سيدة - ثم نوجه الجميع نحو التحول إلى خلايا جذعية جنينية. وهذا أمر يحتمل الاختلاف عليه دينيا أو أخلاقيا أو نسبيا أو عرقيا، ذلك أن البويضة المفرغة جاءت من سيدة والنواة قد جاءت من شخص آخر (قد يكون رجلا أو سيدة) والاثنان يشتركان أو لنقل يشاركان في إعطاء الخلية الجذعية. لكن هل المشكلة ما زالت قائمة لو أن المريض سيدة في سن التبويض، أخذت منها الخلية الجسدية المراد تحويرها إلى خلية جذعية جنينية وفي الوقت نفسه أخذت منها البويضة المفرغة؟! أي أن كل الخلايا المشاركة في عملية إعطاء الخلية الجذعية الجنينية برمتها قد جاءت من السيدة نفسها.



٤- عزل العصارة السيتوبلازمية من حول نواة الخلية الجذعية الجنينية:

يكاد هذا أن يكون رأيا أو فكرة أكثر منه طريقة، حيث يعتقد بعض الباحثين أن المواد الخلوية الذائبة في السيتوبلازم المحيط بنواة الخلية الجذعية الجنينية والتي بها عوامل معينة، هي المسؤولة عن الحفاظ على النواة - في مراحلها الأولى - في حالة ثبات وعدم تمايز، أو لأن السيتوبلازم قد تكون به تلك العوامل التي تجعل النواة الجسدية العادية، تنقلب حالها وتعاد برمجة برنامجها الوراثي مرة أخرى لكي يعود إلى سيرته الجنينية الأولى المبكرة. هذه المواد يمكن عزلها ثم إضافتها إلى الخلايا المراد تحويلها إلى خلايا جذعية، أو يمكن ببساطة إعادة خلق لمكونات البيئة السيتوبلازمية المحيطة بنواة الخلية الجذعية أو البويضة داخل المختبر.

٥ - من خلية واحدة من خلايا الجنين وهو في طور الثماني أو الست عشرة خلية قبل الانغراس:

في عملية مهمة للغاية يطلق عليها التشخيص الوراثي قبل الانغراس Preimplantation genetic diagnosis or PGD تؤخذ خلية واحدة من التوتية أو الجنين المبكر جدا وهو في أنبوبة الاختبار، بشرط أن تؤخذ الخلية من دون أن تتأثر حياة الجنين بسوء نهائيا، وذلك لكي تُفحص جينات هذه الخلية الوحيدة للتعرف على وجود أمراض وراثية سوف تصيب الطفل فيما بعد! وحين يتم التأكد من خلو الجنين من أي أمراض وراثية، تستكمل الخطوات بشكل طبيعي، ويزرع الجنين - الذي أخذت منه الخلية الوحيدة - في رحم الأم لكي يستكمل فترة الحمل. باحثو الخلية الجذعية وجدوا في هذه الطريقة ضالتهم، وقالوا نحن نأخذ هذه الخلية ونحولها في المختبر إلى خلايا جذعية جنينية من دون أن يصاب الجنين بأي أذى، ثم نكثر منها ونكون منها خط خلايا جذعية جنينية يكون جاهزا في أي وقت لكي يتحول إلى الخلايا المتخصصة التي نريدها . وأهم شيء في هذه الطريقة أن ذلك يحدث دون قتل الجنين، وبذا يكون الباحثون قد تخلصوا من أهم عقبة دينية وأخلاقية كانوا يصطدمون بها دوما. وهذا يبدو جيدا، لكن السؤال الذي يقفز إلى أذهاننا الآن، تُرى لمن تصلح هذه الخلايا؟ أول إجابة تتبادر إلى الذهن،

وأعتقد أنها لا تتنافى مع الدين أو الأخلاق، هي أن هذه الخلايا تصلح لصاحبها، أي للطفل المولود بعد ذلك، فقد يحتاج إليها في أي وقت في مشوار حياته الطويل. ثم بعد ذلك يستفيد منها أمه وأبوه وإخوته، إذ يمكنهم الإفادة من خلايا طفلهم الجذعية، خصوصا أنه لا توجد لديهم تقريبا مشكلة اللفظ المناعي. وقد تُعامل هذه الخلايا المحتفَظ بها - بعد ذلك - في بنك الخلية الجذعية، معاملة نقل الدم. وقد تعدل هذه الخلايا الجذعية وراثيا وتصلح لأي شخص، ويمكن استخدامها في إصلاح الأعضاء وفي الطب التجديدي، وهكذا في مجالات علاجية عديدة.

في النهاية، أعتقد أنه بدا جليا لنا الآن أن أفضل طريقة للحصول على الخلية الجذعية الجنينية، هي - كما رأينا - إعادة برمجة الخلية الجسدية من المريض نفسه بدمجها مع خلية جذعية جنينية قديمة، ثم نتخلص نهائيا من جينوم الخلية الجذعية الجنينية القديمة، ولا يتبقى لدينا سوى جينوم خلية المريض الجسدية الذي أعيدت برمجته ليصبح حاملا لخصائص جينوم الخلية الجذعية الجنينية. والطريقة المثلى الثانية وهي أخذ خلية واحدة من الجنين المبكر جدا في أنبوبة الاختبار من دون إحداث أي ضرر له، ثم استنباتها في المختبر إلى خلايا جذعية جنينية. ثم الطريقة الثالثة، وذلك بإعادة برمجة الخلية الجسدية البالغة من المريض، عن طريق نقل نواتها إلى بويضة مفرغة النواة، ثم أخذ الخلية التي أعيدت برمجتها وأصبحت جنينية، وزرعها في مستنبت خاص، ثم أخذ الخلايا الجذعية الجنينية منها، وتحويلها إلى نوع الخلايا التي يحتاج المريض إليها، وهي عملية تسمى Therapeutic cloning [٥٤].

وفي جميع الطرق التي سبق ذكرها، ربما كان العلماء في الغرب قد تخلصوا - تقريبا - من جميع المشاكل المناعية والدينية والعرقية والأخلاقية، مما يبشر بعدم وجود عوائق مستقبلية تقف في وجه الساحرة الولود.

الخلايا الجذعية في العالم الإسلامي

أما في العالم الإسلامي فهذا هو ما أوصى به المجمع الفقهي الإسلامي لرابطة العالم الإسلامي في دورته السابعة عشرة بمكة المكرمة في (١٤٢٤هـ/٢٠٠٣م) بشأن الخلايا الجذعية وفيه:

يمكن الحصول على هذه الخلايا من مصادر عديدة منها [٢٩٢]:

١ ـ الجنين الباكر في مرحلة الكرة الجرثومية أو كيس الأرومة (البلاستولا) وهي الكرة الخلوية الصانعة التي تنشأ منها مختلف خلايا الجسم، وتعتبر اللقائح الفائضة من مشاريع أطفال الأنابيب هي المصدر الرئيسي، كما يمكن أن يجري تلقيح متعمد لبيضة من متبرعة وحيوان منوي من متبرع للحصول على لقيحة وتنميتها إلى مرحلة البلاستولا، ثم استخراج الخلايا الجذعية منها.

٢ ـ الأجنة السقط في مرحلة من مراحل الحمل.

٣ ـ المشيمة أوالحبل السري.

٤ ـ الأطفال والبالغون.

٥ ـ الاستنساخ العلاجي، بأخذ خلية جسدية من إنسان بالغ، واستخراج نواتها ودمجها في بييضة مفرغة من نواتها، بهدف الوصول إلى مرحلة البلاستولا، ثم الحصول منها على الخلايا الجذعية.

وبعد الاستماع إلى البحوث المقدمة في الموضوع وآراء الأعضاء والخبراء والمختصين اتخذ المجلس القرارات التالية:

أولا: يجوز الحصول على الخلايا الجذعية وتنميتها واستخدامها بهدف العلاج أولإجراء الأبحاث العلمية المباحة، إذا كان مصدرها مباحا، ومن ذلك ـ على سبيل المثال ـ المصادر الآتية:

١ـ البالغون إذا أذنوا، ولم يكن في ذلك ضرر عليهم.

٢ـ الأطفال إذا أذن أولياؤهم، لمصلحة شرعية، ومن دون ضرر.

٣ـ المشيمة أوالحبل السري، وبإذن الوالدين.

٤ـ الجنين السقط تلقائيا يجيزه الشرع، وبإذن الوالدين.

٥ـ اللقائح الفائضة من مشاريع أطفال الأنابيب، إذا وجدت، وتبرع بها الوالدان مع التأكيد أنه لا يجوز استخدامها في حمل غير مشروع.

ثانيا: لا يجوز الحصول على الخلايا الجذعية واستخدامها إذا كان مصدرها محرما ومن ذلك على سبيل المثال:

١ـ الجنين المسقط تعمدا من دون سبب طبي يجيزه الشرع.

٢ـ التلقيح المتعمد بين بييضة وحيوان منوي من متبرعين.

٣ـ الاستنساخ العلاجي.

(انتهى قرار المجمع).

وهكذا رأينا كيف أحل علماء المسلمين المستنيرون الخلايا الجذعية بعد أن وضعوا شروطا تضمن عدم تعارض استخدامها مع الثوابت الإسلامية. لكنني ألفت الانتباه إلى أن نتائج ابحاث الخلية الجذعية لا تنتهي، وكل يوم فيها جديد، ولابد لعلماء المسلمين من أن يطلعوا على ذلك كل يوم حتى يدلوا بدلوهم على أسس سليمة.

وأخيرا لا يبقى بعد ذلك إلا أن نردد كلمات الفيلسوف فهمي السجيني «إن تاريخ العلم يخلو تماما من أي اكتشاف يخالف حقيقة الإيمان التي تتفق مع العقل، وذلك لأن في طبيعة الإنسان أساسا للحقيقة، هو السبب في اتفاق الحقيقة الواقعية مع حقيقة الإيمان المقبولة عقليا». فهل يا ترى نستطيع من هذا الفصل أن نضبط هذه الحقيقة ـ وهي الخلية الجذعية الجنينية- التي تتفق مع العقل ومن ثم مع الإيمان والدين؟!



ملاحق

قيم المقاييس والمراجع

قيم المقاييس والحجوم المذكورة في الكتاب

التريليون	10^{12}
البليون	10^{9}
المليون	10^{6}
متر	١٠٠٠ ملليمتر
واحد ملليمتر	10^{3} ميكرميتر
واحد ميكرومتر	10^{-6} متر



المراجع

1- Hawking, SW (1974). "Black Hole Explosions". Nature 248 (1): 30-31.
2- Ohnishi, K., Hokari, S., and Yanagawa, H., Origin and evolution of early-peptide synthesizing biomachines, Proc. of the 4th Int. Symp. on Arti_cial Life and Robotics, 344{349, 1999.
3- Kyrpides N, Overbeek R, Ouzounis C (1999). Universal protein families and the functional content of the last universal common ancestor. J Mol Evol 49, 413-423.
4- Antonio Lazcano "The origins of life: have too many cooks spoiled the prebiotic soup?". Natural History. Feb 2006.
5- Miller S. L. (1953). "Production of Amino Acids Under Possible Primitive Earth Conditions". Science 117: 528
6- Oró, J.; A.P. Kimball (1961). «Synthesis of purines under possible primitive Earth conditions. I. Adenine from hydrogen cyanide». Arch. Biochem. Biophys., vol. 94, pp. 217-227.
7- Meyer A, Schartl M. Gene and genome duplications in vertebrates: the one-to-four (-to-eight in fish) rule and the evolution of novel gene functions. Curr Opin Cell Biol. 1999 Dec;11(6):699-704.
8- Spring J. Major transitions in evolution by genome fusions: from prokaryotes to eukaryotes, metazoans, bilaterians and vertebrates. J Struct Funct Genomics. 2003;3(1-4):19-25.
9- Bhattacharyya RP, Remenyi A, Yeh BJ, Lim WA. Domains, Motifs, and Scaffolds: The Role of Modular Interactions in the Evolution and Wiring of Cell Signaling Circuits. Annu Rev Biochem. 2006 Mar 17.
10- Sharov A. A . Genome increase as a clock for the origin and evolution of life. Biol Direct. 2006 Jun 12; 1(1):17.
11- Gene content and function of the ancestral chromosome fusion site in human chromosome 2q13-2q14.1 and paralogous regions by Y. Fan, T. Newman, E. Linardopoulou and B. J. Trask in Genome Research (2002) Volume 12 pages 1663-1672.
12- Hori, I. C. Rullifson, B. C. Tsai, J. J. Heit, J. D. Cahoy, and S. K. Kim Growth inhibitors promote differentiation of insulin-producing tissue from embryonic stem cells. PNAS, December 10, 2002; 99(25): 16105 - 16110.
13- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell, 4th ed.
14- Carl-Henrik Heldin: Signal Transduction: Multiple Pathways, Multiple Options for Therapy. Stem Cells, Vol. 19, No. 4, 295-303, July 2001.
15- Luger K, Mäder AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ (1997). "Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 A resolution". Nature 389 (6648): 251–60.
16- Spurger, L. (2002). Endoplasmic reticulum: Structure and function. University of Texas Medical Branch. Retrieved September 13, 2006, from http://cellbio.utmb.edu/cellbio/rer1.htm.
17- Glick, B.S. and Malhotra, V. (1998). "The curious status of the Golgi apparatus". Cell 95: 883-889.
18- McBride HM, Neuspiel M, Wasiak S (2006). "Mitochondria: more than just a powerhouse". Curr. Biol. 16 (14): R551–60.
19- Mader, Sylvia. (2007). Biology 9th ed. McGraw Hill. New York.



20- Butte AJ, Dzau VJ, Glueck SB: Further defining housekeeping, or maintenance, genes focus on a compendium of gene expression in normal human tissues. Physiol Genomics 2001, 7:95-96.

21- M. A. Haralson and John R. Hassell (1995). Extracellular matrix: a practical approach. Ithaca, N.Y: IRL Press

22- Jackson, K., Majka SM, Wang H, Pocius J, Hartley CJ, Majesky MW, Entman ML, Michael LH, Hirschi KK, and Goodell MA (2001). Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. J. Clin. Invest. 107, 1–8.

23- Kunath, T., Strumpf, D., Rossant, J., and Tanaka, S. (2001). Trophoblast stem cells. Marshak, D.R., Gardner, D.K., and Gottlieb, D. eds. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 267–288.

24- Gilbert, S.F. (2000). Developmental biology. (Sunderland, MA: Sinauer Associates).

25- Johnson, M.H., Maro, B., and Takeichi, M. (1986): The role of cell adhesion in the synchronization and orientation of polarization in 8-cell mouse blastomeres J. Embryol. Exp. Morphol., 93:239-255.

26- Landesman Y, Postma FR, Goodenough DA, Paul DL.: Multiple Connexins contribute to intercellular communication in the Xenopus embryo. J Cell Sci. 2003 Jan 1;116(Pt 1):29-38.

27- Beddington, R.S. and Robertson, E.J. (1999). Axis development and early asymmetry in mammals. Cell. 96, 195–209.

28- Nichols, J., Zevnik, B., Anastassiadis, K., Niwa, H., Klewe-Nebenius, D., Chambers, I., Scholer, H., and Smith, A. (1998). Formation of pluripotent stem cells in the mammalian embryo depends on the POU transcription factor Oct4. Cell. 95, 379–391.

29- Tanaka, S., Kunath, T., Hadjantonakis, A.K., Nagy, A., and Rossant, J. (1998). Promotion of trophoblast stem cell proliferation by FGF4. Science. 282, 2072–2075.

30- Smith, A.G. (2001). Embryonic stem cells. Marshak, D.R., Gardner, D.K., and Gottlieb, D. eds. (Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press). 205–230.

31- Smith, A.G. (2001). Origins and properties of mouse embryonic stem cells. Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.

32- Brook, F.A. and Gardner, R.L. (1997). The origin and efficient derivation of embryonic stem cells in the mouse. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 94, 5709–5712.

33- Hogan, B., Beddington, R., Constantini, F., and Lacy, E. (1994). Manipulating the mouse embryo a laboratory manual, (Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press).

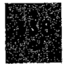
34- Fong, C.Y., Bongso, A., Ng, S.C., Kumar, J., Trounson, A., and Ratnam, S. (1998). Blastocyst transfer after enzymatic treatment of the zona pellucida: improving in-vitro fertilization and understanding implantation. Hum. Reprod. 13, 2926–2932.

35- Carayannopoulos, M.O., Chi, M.M., Cui, Y., Pingsterhaus, J.M., McKnight, R.A., Mueckler, M., Devaskar, S.U., and Moley, K.H. (2000). GLUT8 is a glucose transporter responsible for insulin-stimulated glucose uptake in the blastocyst. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97, 7313–7318.

36- Guillemot, F., Nagy, A., Auerbach, A., Rossant, J., and Joyner, A.L. (1994). Essential role of Mash-2 in extraembryonic development. Nature. 371, 333–336.

37- Tanaka, M., Gertsenstein, M., Rossant, J., and Nagy, A. (1997). Mash2 acts cell autonomously in mouse spongiotrophoblast development. Dev. Biol. 190, 55–65.
38- Pelton, T.A., Bettess, M.D., Lake, J., Rathjen, J., and Rathjen, P.D. (1998). Developmental complexity of early mammalian pluripotent cell populations in vivo and in vitro. Reprod. Fertil. Dev. 10, 535–549.

39- Evans, M.J. and Kaufman, M.H. (1981). Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Nature. 292, 154–156.
40- Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., Marshall, V.S., and Jones, J.M. (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science. 282, 1145–1147.
41- Martin, G.R. (1981). Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 78, 7634–7638.
42- Andrews, P.W. (1988). Human teratocarcinomas. Biochim. Biophys. Acta. 948, 17–36.
43- Thompson, S., Stern, P.L., Webb, M., Walsh, F.S., Engstrom, W., Evans, E.P., Shi, W.K., Hopkins, B., and Graham, C.F. (1984). Cloned human teratoma cells differentiate into neuron-like cells and other cell types in retinoic acid. J. Cell Sci. 72, 37–64.
44- Pera, M.F., Cooper, S., Mills, J., and Parrington, J.M. (1989). Isolation and characterization of a multipotent clone of human embryonal carcinoma cells. Differentiation. 42, 10–23.
45- Bongso, A., Fong, C.Y., Ng, S.C., and Ratnam, S. (1994). Isolation and culture of inner cell mass cells from human blastocysts. Hum. Reprod. 9, 2110–2117.
46- Thomson, J.A., Kalishman, J., Golos, T.G., Durning, M., Harris, C.P., Becker, R.A., and Hearn, J.P. (1995). Isolation of a primate embryonic stem cell line. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 92, 7844–7848.
47- Reubinoff, B.E., Pera, M.F., Fong, C.Y., Trounson, A., and Bongso, A. (2000). Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. Nat. Biotechnol. 18, 399–404.
48- Bongso, A. (1996). Behaviour of human embryos in vitro in the first 14 days: blastocyst transfer and embryonic stem cell production. Clin. Sci. (Colch.) 91, 248–249.
49- Shamblott, M.J., Axelman, J., Wang, S., Bugg, E.M., Littlefield, J.W., Donovan, P.J., Blumenthal, P.D., Huggins, G.R., and Gearhart, J.D. (1998). Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 95, 13726–13731.
50- Vacanti, M. P., A. Roy, J. Cortiella, L. Bonassar, and C. A. Vacanti. 2001. Identification and initial characterization of spore-like cells in adult mammals. J Cell Biochem 80:455-60.
51- Johansson, C.B., Momma, S., Clarke, D.L., Risling, M., Lendahl, U., and Frisen, J. (1999). Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. Cell. 96, 25–34.
52- Andrews, P.W. (1998). Teratocarcinomas and human embryology: pluripotent human EC cell lines. Review article. APMIS. 106, 158–167.
53- Chad A. Cowan, Jocelyn Atienza, Douglas A. Melton, Kevin Eggan. Nuclear Reprogramming of Somatic Cells After Fusion with Human Embryonic Stem Cells. Science v.309, 26 aug 2005.



54- Rideout WM 3rd, Wakayama T, Wutz A, Eggan K, Jackson-Grusby L, Dausman J, Yanagimachi R, Jaenisch R: Generation of mice from wild-type and targeted ES cells by nuclear cloning. Nat Genet 2000, 24:109-110.
55- Marshak, D.R., Gottlieb, D., Kiger, A.A., Fuller, M.T., Kunath, T., Hogan, B., Gardner, R.L., Smith, A., Klar, A.J.S., Henrique, D., D'Urso, G., Datta, S., Holliday, R., Astle, C.M., Chen, J., Harrison, D.E., Xie, T., Spradling, A., Andrews, P.W., Przyborski, S.A., Thomson, J.A., Kunath, T., Strumpf, D., Rossant, J., Tanaka, S., Orkin, S.H., Melchers, F., Rolink, A., Keller, G., Pittenger, M.F., Marshak, D.R., Flake, A.W., Panicker, M.M., Rao, M., Watt, F.M., Grompe, M., Finegold, M.J., Kritzik, M.R., Sarvetnick, N., and Winton, D.J. (2001). Stem cell biology, Marshak, D.R., Gardner, R.L., and Gottlieb, D. eds. (Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press).
56- Nagy, A., Gocza, E., Diaz, E.M., Prideaux, V.R., Ivanyi, E., Markkula, M., and Rossant, J. (1990). Embryonic stem cells alone are able to support fetal development in the mouse. Development. 110, 815–821.
57- Roach, S., Cooper, S., Bennett, W., and Pera, M.F. (1993). Cultured cell lines from human teratomas: windows into tumour growth and differentiation and early human development. Eur. Urol. 23, 82–87.
58- Itskovitz-Eldor, J., Schuldiner, M., Karsenti, D., Eden, A., Yanuka, O., Amit, M., Soreq, H., and Benvenisty, N. (2000). Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies comprising the three embryonic germ layers. Mol. Med. 6, 88–95.
59- Burdon, T., Chambers, I., Stracey, C., Niwa, H., and Smith, A. (1999). Signalling mechanisms regulating self-renewal and differentiation of pluripotent embryonic stem cells. Cells Tissues Organs. 165, 131–143.
60- Niwa, H., Miyazaki, J., and Smith, A.G. (2000). Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells. Nat. Genet. 24, 372–376.
61- Weissman, I.L. (2000). Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. Cell. 100, 157–168.
62- Pesce, M., Wang, X., Wolgemuth, D.J., and Scholer, H. (1998). Differential expression of the Oct-4 transcription factor during mouse germ cell differentiation. Mech. Dev. 71, 89–98.
63- Julius, M.H., Masuda, T., and Herzenberg, L.A. (1972). Demonstration that antigen-binding cells are precursors of antibody-producing cells after purification with a fluorescence-activated cell sorter. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 69, 1934–1938..
64- Bonner, W.A., Hulett, H.R., Sweet, R.G., and Herzenberg, L.A. (1972). Fluorescence activated cell sorting. Rev. Sci. Instrum. 43, 404–409
65- Herzenberg, L.A. and De Rosa, S.C. (2000). Monoclonal antibodies and the FACS: complementary tools for immunobiology and medicine. Immunol. Today. 21, 383390.
66- Eiges, R., Schuldiner, M., Drukker, M., Yanuka, O., Itskovitz-Eldor, J., and Benvenisty, N. (2001). Establishment of human embryonic stem cell-transduced clones carrying a marker of undifferentiated cells. Curr. Biol. 11, 514–518.
67- Weiss, M.L. (2000). Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. Cell. 100, 157–168.
68- Slack, J.M. (2000). Stem cells in epithelial tissues. Science. 287, 1431–1433.
69- Anderson, D.J., Gage, F.H., and Weissman, I.L. (2001). Can stem cells cross lineage boundaries? Nat. Med. 7, 393–395.

70- Domen, J. and Weissman, I.L. (1999). Self-renewal, differentiation or death: regulation and manipulation of hematopoietic stem cell fate. Mol. Med. Today. 5, 201–208.

71- Roberts, R., Gallagher, J., Spooncer, E., Allen, T.D., Bloomfield, F., and Dexter, T.M. (1988). Heparan sulphate bound growth factors: a mechanism for stromal cell mediated haemopoiesis. Nature. 332, 376–378.

72- Mezey, E., Chandross, K.J., Harta, G., Maki, R.A., and McKercher, S.R. (2000). Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. Science. 290, 1779–1782.

73- Brazelton, T.R., Rossi, F.M., Keshet, G.I., and Blau, H.M. (2000). From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. Science. 290, 1775–1779.

74- Ferrari, G., Cusella-De Angelis, G., Coletta, M., Paolucci, E., Stornaiuolo, A., Cossu, G., and Mavilio, F. (1998). Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. Science. 279, 1528–1530.

75- Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., Jakoniuk, I., Anderson, S.M., Li, B., Pickel, J., McKay, R., Nadal-Ginard, B., Bodine, D.M., Leri, A., and Anversa, P. (2001). Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature. 410, 701–705.

76- Kocher, A.A., Schuster, M.D., Szabolcs, M.J., Takuma, S., Burkhoff, D., Wang, J., Homma, S., Edwards, N.M., and Itescu, S. (2001). Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. Nat. Med. 7, 430–436.

77- Lagasse, E., Connors, H., Al Dhalimy, M., Reitsma, M., Dohse, M., Osborne, L., Wang, X., Finegold, M., Weissman, I.L., and Grompe, M. (2000). Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. Nat. Med. 6, 1229–1234.

78- Theise, N.D., Nimmakayalu, M., Gardner, R., Illei, P.B., Morgan, G., Teperman, L., Henegariu, O., and Krause, D.S. (2000). Liver from bone marrow in humans. Hepatology. 32, 11–16.

79- Filip S, English D and Mokry J (2004). "Issues in stem cell plasticity". J Cell Mol Med 8 (4): 572-577

80- Williams, B.P., Read, J., and Price, J. (1991). The generation of neurons and oligodendrocytes from a common precursor cell. Neuron. 7, 685–693.

81- Davis, A.A. and Temple, S. (1994). A self-renewing multipotential stem cell in embryonic rat cerebral cortex. Nature. 372, 263–266.

82- Chan J, O'donoghue K, Gavina M, Torrente Y, Kennea N, Mehmet H92—4- Stewart H, Watt DJ, Morgan JE, Fisk NM Galectin-1 induces skeletal muscle differentiation in human fetal mesenchymal stem cells and increases muscle regeneration. Stem Cells. 2006 May 4; [Epub ahead of print].

83- Liechty KW, MacKenzie TC, Shaaban AF, Radu A, Moseley AM, Deans R, Marshak DR, Flake AW. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. Nat Med. 2000; 6: 1282–1286.

84- Cavazzana-Calvo, M., Hacein-Bey, S., de Saint, B.G., Gross, F., Yvon, E., Nusbaum, P., Selz, F., Hue, C., Certain, S., Casanova, J.L., Bousso, P., Deist, F.L., and Fischer, A. (2000). Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science. 288, 669–672.

85- Keelin O'Donoghue; Nicholas M. Fisk; Fetal stem cells; Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Vol. 18, No. 6, pp. 853-875, 2004 doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.06.010 available online at http://www.sciencedirect.com.

86- Andrews, P.W., Damjanov, I., Simon, D., Banting, G.S., Carlin, C., Dracopoli, N.C., and Fogh, J. (1984). Pluripotent embryonal carcinoma clones derived from the human teratocarcinoma cell line Tera-2. Differentiation in vivo and in vitro. Lab. Invest. 50, 147–162.

87- Schuldiner, M., Yanuka, O., , J., Melton, D., and Benvenisty, N. (2000). Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97, 11307–11312.

88- Gearhart, J.D., Axelman, J., Littlefield, J.W., Blumenthal, P.D., Huggins, G.R., Cui, Y., Cheng, L., and Shamblott, M.J. (2001). Human embryonic germ cell derivatives express a broad range of develpmentally distinct markers and proliferate extensively in vitro. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98, 113–118.

89- Odorico, J.S., Kaufman, D.S., and Thomson, J.A. (2001). Multilineage Differentiation from Human Embryonic Stem Cell Lines. Stem Cells. 19, 193–204.

90- Surani, M.A. (1998). Imprinting and the initiation of gene silencing in the germ line. Cell. 93, 309–312.

91- Anna-Katerina Hadjantonakis and Virginia E Papaioannou. Can mammalian cloning combined with embryonic stem cell technologies be used to treat human diseases? Genome Biology 2002, 3:reviews1023.1-1023.6

92- Xue F, Tian C, Du F, Kubota C, Taneja M, Dinnyes A, Dai Y, Levine H, Periera LV, Yang X: Aberrant patterns of X chromosome inactivation in bovine clones. Nat Genet 2002, 31:216-220.

93- Ogonuki N, Inoue K, Yamamoto Y, Noguchi Y, Tanemura K, Suzuki O, Nakayama H, Doi K, Ohtomo Y, Satoh M, et al.: Early death of mice cloned from somatic cells. Nat Genet 2002, 30:253-254.

94- Rideout WM, Hochedlinger K, Kyba M, Daley GQ, Jaenisch R: Correction of a genetic defect by nuclear transplantation and combined cell and gene therapy. Cell 2002, 109:17-27.

95- Kevin Eggan, Hidenori Akutsu, Janet Loring, Laurie Jackson-Grusby, Martina Klemm, William M. Rideout 3rd, Ryuzo Yanagimachi, and Rudolf Jaenisch. Hybrid vigor, fetal overgrowth, and viability of mice derived by nuclear cloning and tetraploid embryo complementation. PNAS , May 22, 2001, vol. 98| no. 11,p 6209-6214.

96- Constância, M., Pickard, B., Kelsey, G., and Reik, W. (1998). Imprinting mechanisms. Genome Res. 8, 881–900

97- Gardlik, Roman; Roland Pálffy, Július Hodosy, Ján Lukács, Ján Turňa and Peter Celec: Vectors and delivery systems in gene therapy. 2005 Apr; 11(4):RA110-21. Epub 2005 Mar 24

98- Zhang, MQ (May 1998). Statistical features of human exons and their flanking regions. Hum Mol Genet 7 (5): 919-32.

99- Crow J. 1993. Felix Bernstein and the first human marker locus. Genetics 133, 1, 4-7.

100- Kulozik, A.E.; Bellan-Koch, A.; Bail, S.; Kohne, E.; and Kleihauer, E. (1991). Thalassemia intermedia: moderate reduction of beta globin gene transcriptional activity by a novel mutation of the proximal CACCC promoter element. Blood. 77 (9), 2054-2058.

101- Chinen J, Puck JM (2004). "Successes and risks of gene therapy in primary immunodeficiencies". J Allergy Clin Immunol 113 (4): 595-603

102- Ozawa, C.R., Springer, M.L., and Blau, H.M. (2000). A novel means of drug delivery: myoblast-mediated gene therapy and regulatable retroviral vectors. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 40, 295–317.

103- Aboody, K.S., Brown, A., Rainov, N.G., Bower, K.A., Liu, S., Yang, W., Small, J.E., Herrlinger, U., Ourednik, V., Black, P.M., Breakefield, X.O., and Snyder, E.Y. (2000). Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: evidence from intracranial gliomas. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97, 12846–12851.

104- Laurencin, C.T., Attawia, M.A., Lu, L.Q., Borden, M.D., Lu, H.H., Gorum, W.J., and Lieberman, J.R. (2001). Poly(lactide-co-glycolide)/hydroxyapatite delivery of BMP-2-producing cells: a regional gene therapy approach to bone regeneration. Biomaterials. 22, 1271–1277

105- Shields, L.E., Kiem, H.P., and Andrews, R.G. (2000). Highly efficient gene transfer into preterm CD34+ hematopoietic progenitor cells. Am. J. Obstet. Gynecol. 183, 732–737.

106- Luther-Wyrsch, A., Costello, E., Thali, M., Buetti, E., Nissen, C., Surbek, D., Holzgreve, W., Gratwohl, A., Tichelli, A., and Wodnar-Filipowicz, A. (2001). Stable transduction with lentiviral vectors and amplification of immature hematopoietic progenitors from cord blood of preterm human fetuses. Hum. Gene. Ther. 12, 377–389.

107- Chen, W.Y. and Townes, T.M. (2000). Molecular mechanism for silencing virally transduced genes involves histone deacetylation and chromatin condensation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97, 377–382.

108- Halene, S. and Kohn, D.B. (2000). Gene therapy using hematopoietic stem cells: Sisyphus approaches the crest. Hum. Gene Ther. 11, 1259–1267.

109- Cherry, S.R., Biniszkiewicz, D., van Parijs, L., Baltimore, D., and Jaenisch, R. (2000). Retroviral expression in embryonic stem cells and hematopoietic stem cells. Mol. Cell. Biol. 20, 7419–7426.

110- Pannell, D., Osborne, C.S., Yao, S., Sukonnik, T., Pasceri, P., Karaiskakis, A., Okano, M., Li, E., Lipshitz, H.D., and Ellis, J. (2000). Retrovirus vector silencing is de novo methylase independent and marked by a repressive histone code. EMBO J. 19, 5884–5894.

111- Amit, M., Carpenter, M.K., Inokuma, M.S., Chiu, C.P., Harris, C.P., Waknitz, M.A., Itskovitz-Eldor, J., and Thomson, J.A. (2000). Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferative potential for prolonged periods of culture. Dev. Biol. 227, 271–278.

112- Yoder, M.C. and Hiatt, K. (1999). Murine yolk sac and bone marrow hematopoietic cells with high proliferative potential display different capacities for producing colony-forming cells ex vivo. J. Hemato. Stem Cell Res. 8, 421–430.

113- Gearhart, J. (1998). New potential for human embryonic stem cells. Science. 282, 1061–1062.

114- Rathjen, P.D., Lake, J., Whyatt, L.M., Bettess, M.D., and Rathjen, J. (1998). Properties and uses of embryonic stem cells: prospects for application to human biology and gene therapy. Reprod. Fertil. Dev. 10, 31–47.

115- Beltrami, A.P., Urbanek, K., Kajstura, J., Yan, S.M., Finato, N., Bussani, R., Nadal-Ginard, B., Silvestri, F., Leri, A., Beltrami, C.A., and Anversa, P. (2001). Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 344, 1750–1757.

116- Jackson, K., Majka SM, Wang H, Pocius J, Hartley CJ, Majesky MW, Entman ML, Michael LH, Hirschi KK, and Goodell MA (2001). Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. J. Clin. Invest. 107, 1–8.

117- Pittenger, M.F., Mackay, A.M., Beck, S.C., Jaiswal, R.K., Douglas, R., Mosca, J.D., Moorman, M.A., Simonetti, D.W., Craig, S., and Marshak, D.R.



(1999). Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 284, 143–147.

118- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999; 284: 143–147.

119- Taylor SM, Jones PA. Multiple new phenotypes induced in 10T1/2 and 3T3 cells treated with 5-azacytidine. Cell. 1979; 17: 771–779.

120- Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, Sano M, Takahashi T, Hori S, Abe H, Hata J, Umezawa A, Ogawa S. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. J Clin Invest. 1999; 103: 697–705.

121- Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanesi M, Longoni PD, Matteucci P, Grisanti S, Gianni AM. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. Blood. 2002; 99: 3838–3843

122- Kehat I, Kenyagin-Karsenti D, Snir M et al. (2001). Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. J Clin Invest 108, 407–414.

123- Till, J.E. and McCullough, E.A. (1961). A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. Radiat. Res. 14, 213–222.

124- MacKey, M.C. (2001). Cell kinetic status of haematopoietic stem cells. Cell. Prolif. 34, 71–83.

125- Spangrude, G.J., Heimfeld, S., and Weissman, I.L. (1988). Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. Science. 241, 58–62.

126- Smith, L.G., Weissman, I.L., and Heimfeld, S. (1991). Clonal analysis of hematopoietic stem-cell differentiation in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 88, 2788–2792.

127- Krause, D.S., Theise, N.D., Collector, M.I., Henegariu, O., Hwang, S., Gardner, R., Neutzel, S., and Sharkis, S.J. (2001). Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. Cell. 105, 369–377.

128- Childs, R., Chernoff, A., Contentin, N., Bahceci, E., Schrump, D., Leitman, S., Read, E.J., Tisdale, J., Dunbar, C., Linehan, W.M., Young, N.S., and Barrett, A.J. (2000). Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. N. Engl. J. Med. 343, 750–758.

129- Wright, D.E., Cheshier, S.H., Wagers, A.J., Randall, T.D., Christensen, J.L., and Weissman, I.L. (2001). Cyclophosphamide/granulocyte colony-stimulating factor causes selective mobilization of bone marrow hematopoietic stem cells into the blood after M-phase of the cell cycle.

130- Kim, D.K., Fujiki, Y., Fukushima, T., Ema, H., Shibuya, A., and Nakauchi, H. (1999). Comparison of hematopoietic activities of human bone marrow and umbilical cord blood CD34 positive and negative cells. Stem Cells. 17, 286–294.

131- Dzierzak, E. (1999). Embryonic beginnings of definitive hematopoietic stem cells. Ann. N. Y. Acad. Sci. 872, 256–262.

132- Gallacher, L., Murdoch, B., Wu, D., Karanu, F., Fellows, F., and Bhatia, M. (2000). Identification of novel circulating human embryonic blood stem cells. Blood. 96, 1740–1747.

133- Doetschman, T., Eistetter, H., Katz, M., Schmit, W., and Kemler, R. (1985). The in vitro development of blastocyst-derived embryonic stem cell lines: formation of visceral yolk sac, blood islands and myocardium. J. Embryol. Exp. Morph. 87, 27–45.

134- Hole, N. (1999). Embryonic stem cell-derived haematopoiesis. Cells Tissues Organs. 165, 181–189.

135- Perkins, A.C. (1998). Enrichment of blood from embryonic stem cells in vitro. Reprod. Fertil. Dev. 10, 563–572.

136- Kaufman, D.S., Lewis, R.L., Auerbach, R., and Thomson, J.A. (1999). Directed differentiation of human embryonic stem cells into hematopoietic colony forming cells. Blood. 94 (Supplement part 1), 34a.

137- Chen, J., Astle, C.M., and Harrison, D.E. (1999). Development and aging of primitive hematopoietic stem cells in BALB/cBy mice. Exp. Hematol. 27, 928–935.

138- Sudo, K., Ema, H., Morita, Y., and Nakauchi, H. (2000). Age-associated characteristics of murine hematopoietic stem cells. J. Exp. Med. 192, 1273–1280.

139- Audet, J., Miller, C.L., Rose-John, S., Piret, J.M., and Eaves, C.J. (2001). Distinct role of gp130 activation in promotingself-renewal divisions by mitogenically stimulated murine hematopoietic stem cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98, 1757–1762.

140- Ema, H., Takano, H., Sudo, K., and Nakauchi, H. (2000). In vitro self-renewal division of hematopoietic stem cells. J. Exp. Med. 192, 1281–1288.

141- Ikehara Susumu: Intra-bone marrow-bone marrow transplantation: a new strategy for treatment of stem cell disorders. Ann N Y Acad Sci. 2005 Jun;1051:626-34. Review.

142- Joshi, S.S., Tarantolo, S.R., Kuszynski, C.A., and Kessinger, A. (2000). Antitumor therapeutic potential of activated human umbilical cord blood cells against leukemia and breast cancer. Clin. Cancer Res. 6, 4351–4358.

143- Bittner, R.E., Schofer, C., Weipoltshammer, K., Ivanova, S., Streubel, B., Hauser, E., Freilinger, M., Hoger, H., Elbe-Burger, A., and Wachtler, F. (1999). Recruitment of bone-marrow-derived cells by skeletal and cardiac muscle in adult dystrophic mdx mice. Anat. Embryol. (Berl) 199, 391–396.

144- Alison, M.R., Poulsom, R., Jeffery, R., Dhillon, A.P., Quaglia, A., Jacob, J., Novelli, M., Prentice, G., Williamson, J., and Wright, N.A. (2000). Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. Nature. 406, 257.

145- Giarratana MC, Kobari L, Lapillonne H, Chalmers D, Kiger L, Cynober T, Marden MC, Wajcman H, Douay L. Ex vivo generation of fully mature human red blood cells from hematopoietic stem cells. Nat Biotechnol. 2005 Jan; 23(1):69-74. Epub 2004 Dec 26.

146- Palacios R., Sugawara I. (1982). "Hydrocortisone abrogates proliferation of T cells in autologous mixed lymphocyte reaction by rendering the interleukin-2 Producer T cells unresponsive to interleukin-1 and unable to synthesize the T-cell growth factor". Scand J Immunol 15 (1): 25-31.

147- Hughes AL: Molecular evolution of the vertebrate immune system. Bioessays 19(9), 777-786 (1997).

148- Tolerance and Autoimmunity. T. Kamradt and N. A. Mitchison (2001) N. Engl. J. Med. 344, 655-664

149- Grossman,J.M. and Tsao, B.P.(2000).Genetics and systemic lupus erythematosus. Curr. Rheumatol. Rep. 2, 13–18.

150- Traynor, A.E., Schroeder, J., Rosa, R.M., Cheng, D., Stefka, J., Mujais, S., Baker, S., and Burt, R.K. (2000). Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study. Lancet. 356, 701–707.

151- Allay, J.A., Dennis, J.E., Haynesworth, S.E., Majumdar, M.K., Clapp, D.W., Shultz, L.D., Caplan, A.I., and Gerson, S.L. (1997). LacZ and interleukin-3

expression in vivo after retroviral transduction of marrow-derived human osteogenic mesenchymal progenitors. Hum. Gene Ther. 8, 1417–1427.

152- Osorio, R.W., Ascher, N.L., Jaenisch, R., Freise, C.E., Roberts, J.P., and Stock, P.G. (1993). Major Histocompatability complex class I deficiency prolongs islet allograft survival. Diabetes. 42, 1520–1527.

153- Walsh G (2005). "Therapeutic insulins and their large-scale manufacture". Appl Microbiol Biotechnol 67 (2): 151–9.

154- Lakey J, Burridge P, Shapiro A (2003). "Technical aspects of islet preparation and transplantation". Transpl Int 16 (9): 613-632.

155- Shapiro, J., Lakey, J.R.T., Ryan, E.A., Korbutt, G.S., Toth, E., Warnock, G.L., Kneteman, N.M., and Rajotte, R.V. (2000). Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N. Engl. J. Med. 343, 230–238.

156- Tarek H El-Metwally1, Parvis M Pour2 :The Retinoid Induced Pancreatic Cancer Redifferentiation-Apoptosis Sequence and the Mitochondria: A Suggested Obligatory Sequence of Events, JOP. J Pancreas (Online) 2007; 8(3):268-278.

157- Soria, B., Martin, F., Andreu, E., Sanchez-Andrés, J.V., Nacher, V., and Montana, E. (1996). Diminished fraction of blockable ATP-sensitive K+ channels in islets transplanted into diabetic mice. Diabetes. 45, 1755–1760.

158- Bosco, D. and Meda, P. (1997). Reconstructing islet function in vitro. Adv. Exp. Med. Biol. 426, 285–298.

159- Lumelsky, N., Blondel, O., Laeng, P., Velasco, I., Ravin, R., and McKay, R. (2001). Differentiation of Embryonic Stem Cells to Insulin-Secreting Structures Similiar to Pancreatic Islets. Science. 292, 1389–1394.

160- Assady, S., Maor, G., Amit, M., Itskovitz-Eldor, J., Skorecki, K.L., and Tzukerman, M. (2001). Insulin production by human embryonic stem cells. Diabetes. 50. http://www.diabetes.org/Diabetes_Rapids/Suheir_Assady_06282001.pdf.

161- Dufayet de la Tour, D., Halvorsen, T., Demeterco, C., Tyrberg, B., Itkin-Ansari, P., Loy, M., Yoo, S.J., Hao, S., Bossie, S., and Levine, F. (2001). B-cell differentiation from a human pancreatic cell line in vitro and in vivo. Mol. Endocrinol. 15, 476–483.

162- Itkin-Ansari, P., Demeterco, C., Bossie, S., Dufayet de la Tour, D., Beattie, G.M., Movassat, J., Mally, M.I., Hayek, A., and Levine, F. (2001). PDX-1 and cell-cell contact act in synergy to promote d-cell development in a human pancreatic endocrine precursor cell line. Mol. Endocrinol. 14, 814–822.

163- Bonner-Weir, S., Taneja, M., Weir, G.C., Tatarkiewicz, K., Song, K.H., Sharma, A., and O'Neil, J.J. (2000). In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97, 7999–8004.

164- Zulewski, H., Abraham, E.J., Gerlach, M.J., Daniel, P.B., Moritz, W., Muller, B., Vallejo, M., Thomas, M.K., and Habener, J.F. (2001). Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. Diabetes. 50, 521–533.

165- Beattie, G.M., Otonkoski, T., Lopez, A.D., and Hayek, A. (1997). Functional beta-cell mass after transplantation of human fetal pancreatic cells: differentiation or proliferation? Diabetes. 46, 244–248.

166- Altman, J. and Das, G.D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. J. Comp. Neurol. 124, 319–335.

167- Altman, J. (1969). Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with

special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. J. Comp. Neurol. 137, 433–457.

168- Gage, F.H., Ray, J., and Fisher, L.J. (1995). Isolation, characterization, and use of stem cells from the CNS. Annu. Rev. Neurosci. 18, 159–192.

169- Gage, F.H., Coates, P.W., Palmer, T.D., Kuhn, H.G., Fisher, L.J., Suhonen, J.O., Peterson, D.A., Suhr, S.T., and Ray, J. (1995). Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 92, 11879–11883.

170- McKay, R. (1997). Stem cells in the central nervous system. Science. 276, 66–71.

171- Temple, S. and Alvarez-Buylla, A. (1999). Stem cells in the adult mammalian central nervous system. Curr. Opin. Neurobiol. 9, 135–141.

172- Morrison, S.J., White, P.M., Zock, C., and Anderson, D.J. (1999). Prospective identification, isolation by flow cytometry, and in vivo self-renewal of multipotent mammalian neural crest stem cells. Cell. 96, 737–749.

173- Panicker, M. and Rao, M. (2001). Stem cells and neurogenesis. Marshak, D.R., Gardner, D.K., and Gottlieb, D. eds. (Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press). 399–438.

174- Doetsch, F., Caille, I., Lim, D.A., Garcia-Verdugo, J.M., and Alvarez-Buylla, A. (1999). Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. Cell. 97, 703–716.

175- Tropepe, V., Sibilia, M., Ciruna, B.G., Rossant, J., Vagner, E.F., and van der Kooy D. (1999). Distinct neural stem cells proliferate in response to EGF and FGF in the developing mouse telencephalon. Dev. Biol. 208, 166–188.

176- Palmer, T.D., Takahashi, J., and Gage, F.H. (1997). The adult rat hippocampus contains primordial neural stem cells. Mol. Cell. Neurosci. 8, 389–404.

177- Gritti, A., Parati, E.A., Cova, L., Frolichsthal, P., Galli, R., Wanke, E., Faravelli, L., Morassutti, D.J., Roisen, F., Nickel, D.D., and Vescovi, A.L. (1996). Multipotential stem cells from the adult mouse brain proliferate and self-renew in response to basic fibroblast growth.

178- Geschwind, D.H., Ou, J., Easterday, M.C., Dougherty, J.D., Jackson, R.L., Chen, Z., Antoine, H., Terskikh, A., Weissman, I.L., Nelson, S.F., and Kornblum, H.I. (2001). A genetic analysis of neural progenitor differentiation. Neuron. 29, 325–339.

179- Bjornson, C.R., Rietze, R.L., Reynolds, B.A., Magli, M.C., and Vescovi, A.L. (1999). Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. Science. 283, 534–537.

180- Shihabuddin, L.S., Palmer, T.D., and Gage, F.H. (1999). The search for neural progenitor cells: prospects for the therapy of neurodegenerative disease. Mol. Med. Today. 5, 474–480.

181- Johe, K.K., Hazel, T.G., Muller, T., Dugich-Djordjevic, M.M., and McKay, R.D. (1996). Single factors direct the differentiation of stem cells from the fetal and adult central nervous system. Genes Dev. 10, 3129–3140.

182- Reynolds, B.A. and Weiss, S. (1992). Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. Science. 255, 1707–1710.

183- Vescovi, A.L., Gritti, A., Galli, R., and Parati, E.A. (1999). Isolation and intracerebral grafting of nontransformed multipotential embryonic human CNS stem cells. J. Neurotrauma. 16, 689–693.



184- Sieber-Blum, M. (2000). Factors controlling lineage specification in the neural crest. Int. Rev. Cytol. 197, 1–33.

185- Le Douarin, N.M. (1980). The ontogeny of the neural crest in avian embryo chimaeras. Nature. 286, 663–669.

186- Le Douarin, N.M. and Kalcheim, C. (1999). The migration of neural crest cells. In: The neural crest. (Cambridge, New York: Cambridge University Press). 23–59.

187- White, P.M., Morrison, S.J., Orimoto, K., Kubu, C.J., Verdi, J.M., and Anderson, D.J. (2001). Neural crest stem cells undergo cell-intrinsic developmental changes in sensitivity to instructive differentiation signals. Neuron. 29, 57–71.

188- Kerr, D.A., Llado, J., Shamblott, M., Maragakis, N., Irani, D.N., Dike, S., Sappington, A., Gearhart, J., and Rothstein, J. (2001). Human embryonic germ cell derivatives facilitate motor recovery of rats with diffuse motor neuron injury.

189- Bjorklund, A. and Lindvall, O. (2000). Self-repair in the brain. Nature. 405, 892–895.

190- Fallon, J., Reid, S., Kinyamu, R., Opole, I., Opole, R., Baratta, J., Korc, M., Endo, T.L., Duong, A., Nguyen, G., Karkehabadhi, M., Twardzik, D., and Loughlin, S. (2000). In vivo induction of massive proliferation, directed migration, and differentiation of neural cells in the adult mammalian brain. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97, 14686–14691.

191- Harley, C.B., Gearhart, J., Jaenisch, R., Rossant, J., and Thomson, J. (2001). Pluripotent stem cells: biology and applications. Durango, CO.

192- U.S. Department of Health and Human Services. (2000). Report to Congress on the Status of Umbilical Cord Blood Transplantation.

193- Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999; 96: 10711–10716.

194- Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. J Neurosci Res. 2004; 61: 364–370.

195- Quinn, N.P. (1990). The clinical application of cell grafting techniques in patients with Parkinson's disease. Prog. Brain Res. 82, 619–625.

196- Dunnett, S.B., Bjorklund, A., and Lindvall, O. (2001). Cell therapy in Parkinson's disease—stop or go? Nat. Rev. Neurosci. 2, 365–369.

197- Deacon, T., Schumacher, J., Dinsmore, J., Thomas, C., Palmer, P., Kott, S., Edge, A., Penney, D., Kassissieh, S., Dempsey, P., and Isacson, O. (1997). Histological evidence of fetal pig neural cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease. Nat. Med. 3, 350–353.

198- Schumacher, J.M., Ellias, S.A., Palmer, E.P., Kott, H.S., Dinsmore, J., Dempsey, P.K., Fischman, A.J., Thomas, C., Feldman, R.G., Kassissieh, S., Raineri, R., Manhart, C., Penney, D., Fink, J.S., and Isacson, O. (2000). Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD. Neurology. 54, 1042–1050.

199- Lee, S.H., Lumelsky, N., Studer, L., Auerbach, J.M., and McKay, R.D. (2000). Efficient generation of midbrain and hindbrain neurons from mouse embryonic stem cells. Nat. Biotechnol. 18, 675–679.

200- Raisman, G. (2001). Olfactory ensheathing cells—another miracle cure for spinal cord injury? Nat. Rev. Neurosci. 2, 369–374.

201- Hoffman RM. The potential of nestin-expressing hair follicle stem cells in regenerative medicine. Expert Opin Biol Ther. 2007 ar;7(3):289-91.

202- Kim SW, Han H, Chae GT, Lee SH, Bo S, Yoon JH, Lee YS, Lee KS, Park HK, Kang KS. Successful stem cell therapy using umbilical cord blood-derived multipotent stem cells for Buerger's disease and ischemic limb disease animal model. Stem Cells. 2006 Jun;24(6):1620-6. Epub 2006 Feb 23.

203- Zhang SC, Li XJ, Austin Johnson M, Pankratz MT. Human embryonic stem cells for brain repair? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2007 Feb 23; [Epub ahead of print].

204- Reh TA, Levine EM. Multipotential stem cells and progenitors in the vertebrate retina. J Neurobiol. 1998 Aug;36(2):206-20.

205- Ahmad I, Tang L, Pham H. Identification of neural progenitors in the adult mammalian eye. Biochem Biophys Res Commun. 2000 Apr 13;270(2):517-21.

206- Zhao X, Liu J, Ahmad I. Differentiation of embryonic stem cells into retinal neurons. Biochem Biophys Res Commun. 2002 Sep 20;297(2):177-84.

207- Banin E, Obolensky A, Idelson M, Hemo I, Reinhardtz E, Pikarsky E, Ben-Hur T, Reubinoff BRetinal incorporation and differentiation of neural precursors derived from human embryonic stem cells. Stem Cells. 2006 Feb;24(2):246-57. Epub 2005 Aug 25.

208- Meyer JS, Katz ML, Maruniak JA, Kirk MD. Neural differentiation of mouse embryonic stem cells in vitro and after transplantation into eyes of mutant mice with rapid retinal degeneration. Brain Res. 2004 Jul 16;1014 (1-2):131-44.

209- Web. Russian Researchers-Embryo Stem Cells Can Repair Retina. Korea: Umbilical Stem Cells To Be Tested For Treatment of Blindness.

210- Chacko DM, Das AV, Zhao X, James J, Bhattacharya S, Ahmad I. Transplantation of ocular stem cells: the role of injury in incorporation and differentiation of grafted cells in the retina. : Vision Res. 2003 Apr;43(8):937-46.

211- Sun G, Asami M, Ohta H, Kosaka J, Kosaka M. Retinal stem/progenitor properties of iris pigment epithelial cells. Dev Biol. 2006 Jan 1;289(1):243-52. Epub 2005 Nov 28.

212- Charlene M. Cooper. Stem Cell Research; Data Show Hair Follicle Stem Cells Rival Embryonic Stem Cells in Regenerative Potential Gene Therapy Weekly. 2006 JAN 26 - (NewsRx.com) -- Researchers led by a team at AntiCancer, Inc., San Diego, California AntiCancer, Inc. 858-654-2555 all@anticancer.com

213- Soussi T, Lozano G (2005). "p53 mutation heterogeneity in cancer". Biochem Biophys Res Commun 331 (3): 834-42.

214- Quesenberry PJ. The continuum model of marrow stem cell regulation. Curr Opin Hematol. 2006 Jul;13(4):216-21.

215- Stem cells in the skin: waste not, Wnt not, by Laura Alonso and Elaine Fuchs, Genes and Development, 17 (2003) 1189-1200.

216- An entire functional mammary gland may comprise the progeny of a single cell, by Edith C. Kordon and Gilbert H. Smith, Development 125 (1998), 1921-30.

217- Identification of a cancer stem cell in human brain tumors, by Sheila K. Singh, Ian D. Clarke, Mizuhiko Terasaki, Victoria E. Bonn, Cynthia Hawkins,

Jeremy Squire, and Peter B. Dirks, Cancer Research, v. 63, (Sept 2003), 5821-5828.

218- Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells, by Muhammad Al Hajj, Max S. Wicha, Adalberto Benito-Hernandez, Sean J. Morrison and Michael F. Clarke, Proceedings of the National Academy of Sciences, 100:7, (April 2003), 3983-3988.

219- Tumors and their microenvironments: tilling the soil, by Jonathan D. Cheng & Louis M. Weiner, Clinical Cancer Research, v.9 (May 2003), 1590-1595.

220- Stem cells, cancer, and cancer stem cells, by Tannishtha Reya, Sean J. Morrison, Michael F. Clarke & Irving Weissman, Nature, v. 414, (Nov 2001), 105-111.

221- Sell S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. Crit Rev Oncol Hematol. 2004 Jul; 51(1):1-28.

222- Hayslip, B. & Panek, P.E. (1989). Adult development and aging. New York: Harper and Row

223- Slagboom, P. E., Droog, S. and Boomsma, D. I. (1994). Genetic determination of telomere size in humans: a twin study of two age groups. American Journal of Human Genetics 55:876-82.

224- Flores I, Benetti R, Blasco MA . Telomerase regulation and stem cell behaviour. Curr Opin Cell Biol. 2006 Jun;18(3):254-60. Epub 2006 Apr 17.

225- Karlseder J, Smogorzewska A, de Lange T. Senescence induced by altered telomere state, not telomere loss. Science 2002;295:2446–2449.

226- Stewart SA, Ben Porath I, Carey VJ et al. Erosion of the telomeric single-strand overhang at replicative senescence. Nat Genet 2003;33:492–496.

227- The figure of 7000 genes is given by George Martin, quoted in Austad, S. (1997). Why we age. John Wiley, New York.

228- Hartmut Geiger , Gabriela Rennebeck, and Gary Van Zant 2005., Regulation of hematopoietic stem cell aging in vivo by a distinct genetic element.

229- Van Zant G, Liang Y . The role of stem cells in aging. Exp Hematol. 2003 Aug;31(8):659-72.

230- Miller A, Van Zant G. Advances in hematopoietic stem cell research through mouse genetics. Curr Opin Hematol. 2006 Jul;13(4):209-15.

231- Derrick J. Rossi , David Bryder , Jacob M. Zahn §, Henrik Ahlenius , Rebecca Sonu §, Amy J. Wagers , and Irving L. Weissman . Cell intrinsic alterations underlie hematopoietic stem cell aging. PNAS | June 28, 2005 | vol. 102 | no. 26 | 9194-9199.

232- He Q, Li J, Bettiol E, Jaconi ME. Embryonic stem cells: new possible therapy for degenerative diseases that affect elderly people. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2003 Mar;58(3):279-87.

233- Morison, I. M. et al. 2005. A census of mammalian imprinting. Trends Genet 21(8), pp. 457-465.

234- (http://www.stem-cell-transplantation.com/patient.html)

235- The use of stem cell transplantation as a treatment of aging disease can be studied in a textbook of E. Michael Molnar, M.D. "Stem Cell Transplantation, a Textbook of Stem Cell Xeno-Transplantation", to be published by Medical And Engineering Publishers, Inc., Washington, D.C., in January 2006, the first textbook for medical profession and students in the world about this subject.

236- Johnson J, Bagley J, Skaznik-Wikiel M. Adams GB, Niikura Y, Tschudy KS, Tilly JC, Cortes ML, Forket R, Iacomini J, Scadden DT, Tilly JL. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. Cell. 2005;122:303–315. doi: 10.1016/j.cell.2005.06.031.
237- Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. Nature. 2004;428:145–150. doi: 10.1038/nature02316
238- Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M, Upadhyaya NB. Origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human ovaries. Reprod Biol. 2004;2:20. doi: 10.1186/1477-7827-2-20.
239- Gosden RG. Germline stem cells in the postnatal ovary: is the ovary more like a testis? Hum Reprod Update. 2004;10:193–195
240- Heng BC, Cao T, Bested SM, Tong GQ, Ng SC. Waste" follicular aspirate from fertility treatment--a potential source of human germline stem cells. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2004 Oct;44(5):380-6
241- Bukovsky A, Copas P, Virant-Klun I. Potential new strategies for the treatment of ovarian infertility and degenerative diseases with autologous ovarian stem cells. Hum Reprod. 2006 Apr;21(4):857-63. Epub 2005 Dec 16.
242- Nayernia K, Lee JH, Drusenheimer N, Nolte J, Wulf G, Dressel R, Gromoll J, Engel W. Derivation of male germ cells from bone marrow stem cells. Lab Invest. 2006 May 1 (in print).
243- Lee DR, Kim KS, Yang YH, Oh HS, Lee SH, Chung TG, Cho JH, Kim HJ, Yoon TK, Cha KY. Isolation of male germ stem cell-like cells from testicular tissue of non-obstructive azoospermic patients and differentiation into haploid male germ cells in vitro. Reprod Biomed Online. 2005 Sep;11(3):332-9.
244- Fuhrmann G, Derivation of germ cells from mouse embryonic stem cells in culture. Stem Cells Dev. 2005 Feb;14(1):11-4.
245- Gargett CE. Stem cells in gynaecology. Reprod Biomed Online. 2005 Sep;11(3):332-9.
246- Nagy ZP, Chang CC. Current advances in artificial gametes. J Clin Invest. 2005 Jul;115(7):1855-61.
247- Charlene M. Cooper. Stem Cell Research; Data Show Hair Follicle Stem Cells Rival Embryonic Stem Cells in Regenerative Potential Gene Therapy Weekly. 2006 JAN 26 - (NewsRx.com) -- Researchers led by a team at AntiCancer,Inc.,..San.Diego,.California AntiCancer, Inc. 858-654-2555 all@anticancer.com
248- Sommer L. Checkpoints of melanocyte stem cell development. Sci STKE. 2005 Aug 23; 2005(298):pe42.
249- Seifert B, Passweg JR, Heim D, Rovo A, Meyer-Monard S, Buechner S, Tichelli A, Gratwohl A. Complete remission of alopecia universalis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2005 Jan 1;105(1):426-7. Epub 2004 Apr 8.
250- Sellerl S, Arnaboldi F, Palazzo M, Hussein U, Balsari A, Rumio C. Br J Dermatol. Caveolin-1 is expressed on multipotent cells of hair follicles and might be involved in their resistancetochemotherapy. 2005 Sep; 153(3):506-13.
251- Nakashima M, Akamine A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. J Endod. 2005 Oct;31(10):711-8.
252- T. Duailibi, S.E. Duailibi, C.S. Young, J.D. Bartlett, J.P. Vacanti, and P.C. Yelick. Bioengineered Teeth from Cultured Rat Tooth Bud Cells. [J Dent Res] 2004 83: 523-528

253- Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, Young M, Robey PG, Wang CY, Shi S. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. Lancet. 2004 Jul 10-16;364(9429):149-55.

254- Thesleff I, Tummers M. Stem cells and tissue engineering: prospects for regenerating tissues in dental practice. Med Princ Pract. 2003;12 Suppl 1:43-50.

255- Zerbini G, Piemonti L, Maestroni A, Dell'Antonio G, Bianchi G Stem cells and the kidney: a new therapeutic tool. J Am Soc Nephrol. 2006 Apr;17(4 Suppl 2):S123-6.

256- Anglani F, Forino M, Del Prete D, Tosetto E, Torregrossa R, D'Angelo A In search of adult renal stem cells. J Cell Mol Med. 2004 Oct-Dec;8(4):474-87.

257- Schena FP, Abbattista MR. Stem cells: reparative medicine and nephrology. J Nephrol. 2003 Nov-Dec;16 Suppl 7:S1-5.

258- Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya Y, Okamoto A, Suzuki T, Shen JS, Tanaka T, Kawamura T, Hosoya t. Gene delivery using human cord blood-derived CD34+cells into inflamed glomeruli in NOD/SCID mice.: Kidney Int. 2003 Jul;64(1):102-9

259- Ricardo SD, Deane JA. Adult stem cells in renal injury and repair. Nephrology (Carlton). 2005 Jun;10(3):276-82.

260- Herzlinger D, Koseki C, Mikawa T, al-Awqati Q: Metanephric mesenchyme contains multipotent stem cells whose fate is restricted after induction. Development 114: 565–572, 1992

261- Anglani F, Forino M, Del Prete D, Tosetto E, Torregrossa R, D'Angelo A. In search of adult renal stem cells. J Cell Mol Med. 7-2004 Oct-Dec;8(4):474-87.

262- Woolf AS, Kolatsi-Joannou M, Hardman P, Andermarcher E, Moorby C, Fine LG, Jat PS, Noble MD, Gherardi E: Roles of hepatocyte growth factor/scatter factor and the met receptor in the early development of the metanephros. J Cell Biol 128: 171–184, 1995.

263- Lake J, Rathjen J, Remiszewski J, Rathjen PD: Reversible programming of pluripotent cell differentiation. J Cell Sci 113: 555–566, 2000 .

264- Le Maistre C, Bachier C, Pollck M, Splichal J, Ririe D, Tran H, Alexander W, Shaughnessy P. Phase I and pharmacokinetic study of once-daily dosing of intravenously administered busulfan in the setting of a reduced-intensity preparative regimen and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as immunotherapy for renal cell carcinoma. Mil Med. 2006 Feb;171(2):161-5.

265- Zheng F, Polgar K, Wilson PD, Striker G, Vigneau C. Stem cells and kidney injury. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006 May;15(3):238-44.

266- Stokman G, Leemans JC, Claessen N, Weening JJ, Florquin S. J Am Soc Nephrol. 2005 Jun;16(6):1684-92. Epub 2005 Apr 20. Hematopoietic stem cell mobilization therapy accelerates recovery of renal function independent of stem cell contribution.

267- Duffield J. Restoration of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow–derived stem cells. J. Clin. Invest. 2005;115:1743–1755. doi:10.1172/JCI22593

268- Stokman G, Leemans JC, Claessen N, Weening JJ, Florquin S. Hematopoietic stem cell mobilization therapy accelerates recovery of renal function independent of stem cell contribution. J Am Soc Nephrol. 2005 Jun;16(6):1684-92. Epub 2005 Apr 20.

269- Lin F, Moran A, Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow–derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. J. Clin. Invest. 2005;115:1756–1764. doi:10.1172/JCI23015.

270- Oliver JA. Adult renal stem cells and renal repair. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2004 Jan;13(1):17-22.

271- Oite T, Morioka T, Uchiyama M, Li B. Bone marrow cell infusion ameliorates progressive glomerulosclerosis in an experimental rat model. Kidney Int. 2006 Jan;69(2):323-30.

272- Raman JD, Mongan NP, Liu L, Tickoo SK, Nanus DM, Scherr DS, Gudas LJ. Decreased expression of the human stem cell marker, Rex-1 (zfp-42), in renal cell carcinoma. Carcinogenesis: 2006 Mar;27(3):499-507. Epub 2005 Dec 12.

273- Muhammad Al Hajj, Max S. Wicha, Adalberto Benito-Hernandez, Sean J. Morrison and Michael F. Clarke Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proceedings of the National Academy of Sciences, 100:7, (April 2003), 3983-3988.

274- Clarke E, Pereira C, Chaney R, Woodside S, Eaves A, Damen J. Toxicity testing using hematopoietic stem cell assays. Regen Med. 2007 Nov;2(6):947-56.

275- Adler S, Pellizzer C, Hareng L, Hartung T, Bremer S. First steps in establishing a developmental toxicity test method based on human embryonic stem cells. Toxicol In Vitro. 2007 Sep 4; [Epub ahead of print] PMID: 17961973

276- Polymeropoulos M, Lavedan C, Leroy E et al (1997). "Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease". Science 276 (5321): 2045-7.

277- Zhang C. C., Steele A. D., Lindquist S. L., Lodish H. F: Prion protein is expressed on long-term repopulating Hematopoietic stem cells and is important for their self-renewal. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006; 103:2184–2189

278- De Sousa PA. Optimizing the therapeutic safety of human embryonic stem cells through the evolution of defined culture systems supporting their isolation. Expert Opin Biol Ther. 2006 Jun;6(6):551-4.

279- Li Y, Powell S, Brunette E, Lebkowski J, Mandalam R. Expansion of human embryonic stem cells in defined serum-free medium devoid of animal-derived products. Biotechnol Bioeng. 2005 Sep 20;91(6):688-98.

280- Fang S, Qiu YD, Mao L, Shi XL, Yu DC, Ding YT. Differentiation of embryoid-body cells derived from embryonic stem cells into hepatocytes in alginate microbeads in vitro. Acta Pharmacol Sin. 2007 Dec;28(12):1924-30.

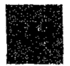
281- Deb KD, Jayaprakash AD, Sharma V, Totey S. Embryonic Stem Cells: From Markers to Market. Rejuvenation Res. 2007 Oct 31 (Epub ahead of print).

282- Oh SK, Choo AB. Human embryonic stem cells: technological challenges towards therapy. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006 May-Jun;33(5-6):489-95.

283- Bochkov NP, Voronina ES, Kosyakova NV, Liehr T, Rzhaninova AA, Katosova LD, Platonova VI, Gol'dshtein DV. Chromosome variability of human multipotent mesenchymal stromal cells. Bull Exp Biol Med. 2007 Jan;143(1):122-6.

284- Mouffouk F, Chishti Y, Jin Q, Rosa ME, Rivera M, Dasa S, Chen L. Polymeric micelle-based bioassay with femtomolar sensitivity. Anal Biochem. 2008 Jan 15;372(2):140-7. Epub 2007 Oct 22.

285- Montini E, Cesana D, Schmidt M, Sanvito F, Ponzoni M, Bartholomae C, Sergi LS, Benedicenti F, Ambrosi A, Di Serio C, Doglioni C, von Kalle C, Naldini L. Hematopoietic stem cell gene transfer in a tumor-prone mouse model uncovers low genotoxicity of lentiviral vector integration. Nat Biotechnol. 2006 Jun;24(6):687-96. Epub 2006 May 28.



286- Ibrahim RB, Peres E, Dansey R, Abidi MH, Abella EM, Klein J. Antithrombin III in the management of hematopoietic stem-cell transplantation-associated toxicity. Ann Pharmacother. 2004 Jun;38(6):1053-9. Epub 2004 Apr 27.

287- Sirohi B, Powles RL, Chopra R, Russell N, Byrne JL, Prentice HG, Potter M, Koblinger S. A study to determine the safety profile and maximum tolerated dose of micafungin (FK463) in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006 May 22.

288- Trounson A. The production and directed differentiation of human embryonic stem cells. Endocr Rev. 2006 Apr;27(2):208-19. Epub 2006 Jan 24.

289- Tamada, H., Thuan, N. V., Reed, P., Nelson, D., Katoku-Kikyo, N., Wudel, J., Wakayama, T., Kikyo, N. (2006). Chromatin Decondensation and Nuclear Reprogramming by Nucleoplasmin. *Mol. Cell. Biol.* 26: 1259-1271

290- Taylor RA, Cowin PA, Cunha GR, Pera M, Trounson AO, Pedersen J, Risbridger GP. Formation of human prostate tissue from embryonic stem cells. Nat Methods. 2006 Mar;3(3):179-81.

291- Landry DW, Zuker HA, Sauer MV, Reznik M, Wiebe L. Hypocellularity and absence of compaction as criteria for embryonic death. Regen Med. 1: 367-371, 2006

292- د. محمد علي البار الخلايا الجذعية والموقف الفقهي

293- T. A. Pelton, S. Sharma , T. C. Schulz' , J. Rathjen and P. D. Rathjen. Transient pluripotent cell populations during primitive ectoderm formation: correlation of in vivo and in vitro pluripotent cell development Journal of Cell Science 115, 329-339 (2002).



المراجع العربية

١ - موسى الخلف: العصر الجينومي استراتيجيات المستقبل البشري، عالم المعرفة، العدد ٢٩٤، ٢٠٠٣، الكويت

٢ - الخلايا الجذعية: نظرة علمية، ا.د. صالح بن عبد العزيز الكريم، ص ٣، بحث مقدم للدورة السابعة عشرة للمجمع الفقهي الإسلامي في رابطة العالم الإسلامي بمكة المكرمة

٣ - الخلايا الجذعية والقضايا الأخلاقية والفقهية: د. محمد علي البار، بحث مقدم للدورة السابعة عشرة للمجمع الفقهي الإسلامي في رابطة العالم الإسلامي بمكة المكرمة

٤ - عبد الحكيم هاشم: العلاج بالخلايا الجذعية (خلايا المنشأ)

٥- د. محمد علي البار: الخلايا الجذعية والموقف الفقهي

٦- مات ريدلي: الجينوم السيرة الذاتية للنوع البشري، ترجمة د. مصطفى إبراهيم فهمي، عالم المعرفة، العدد ٢٧٥، ٢٠٠١، الكويت.



خالد أحمد الزعيري

المؤهلات العلمية:

* بكالوريوس العلوم الطبية البيطرية ـ مصر.
* ماجستير الوراثة الجزيئية في الإنسان ـ الولايات المتحدة الأمريكية.

● **عمل وأشرف على الأقسام التالية:**

* اختصاصي الأمراض الوراثية بمستشفى ماونت سيناي في نيويورك.
* مشرف على وحدة الوراثة بمعمل الدكتور رام فيرما بمستشفى لونغ آيلاند كوليدج في بروكلين ـ نيويورك.
* مدير معمل جينومكس للأمراض الوراثية ـ القاهرة.
* محاضر في مشروع تبسيط العلوم بوزارة الثقافة.
* دراسات للدكتوراه في الخلية الجذعية ـ جامعة القاهرة والمركز القومي للبحوث في القاهرة.



سلسلة عالَم المعرفة

«عالم المعرفة» سلسلة كتب ثقافية تصدر في مطلع كل شهر ميلادي عن المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب - دولة الكويت. وقد صدر العدد الأول منها في شهر يناير العام ١٩٧٨.

تهدف هذه السلسلة إلى تزويد القارئ بمادة جيدة من الثقافة تغطي جميع فروع المعرفة، وكذلك ربطه بأحدث التيارات الفكرية والثقافية المعاصرة. ومن الموضوعات التي تعالجها تأليفا وترجمة:

١ - الدراسات الإنسانية : تاريخ - فلسفة - أدب الرحلات - الدراسات الحضارية - تاريخ الأفكار.

٢ - العلوم الاجتماعية: اجتماع - اقتصاد - سياسة - علم نفس - جغرافيا ـ تخطيط ـ دراسات إستراتيجية ـ مستقبليات.

٣ - الدراسات الأدبية واللغوية : الأدب العربي - الآداب العالمية - علم اللغة.

٤ - الدراسات الفنية : علم الجمال وفلسفة الفن - المسرح - الموسيقى - الفنون التشكيلية والفنون الشعبية.

٥ - الدراسات العلمية : تاريخ العلم وفلسفته ، تبسيط العلوم الطبيعية (فيزياء، كيمياء، علم الحياة، فلك) - الرياضيات التطبيقية (مع الاهتمام بالجوانب الإنسانية لهذه العلوم)، والدراسات التكنولوجية.

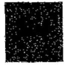
أما بالنسبة إلى نشر الأعمال الإبداعية - المترجمة أو المؤلفة - من شعر وقصة ومسرحية، وكذلك الأعمال المتعلقة بشخصية واحدة بعينها فهذا أمر غير وارد في الوقت الحالي.

وتحـرص سلسلة «عـالم المعـرفـة» على أن تكـون الأعـمـال المتـرجـمـة حديثة النشـر.

وترحب السلسلة باقـتـراحـات التـأليف والتـرجـمـة المقـدمــة من المتـخـصـصين، علـى ألا يزيد حـجـمـهـا على ٣٥٠ صـفـحـة من القطع المتـوسط، وأن تكون مـصـحـوبة بنبـذة وافـيـة عن الكتـاب ومـوضـوعـاته وأهمـيتـه ومـدى جدته. وفـي حـالة التـرجمـة ترسل نسـخـة مـصـورة من الكتاب بلغته الأ ' ˜ كما ترفق مـذكرة بالفكرة العامة للكتاب، وكذلك يجب أن تدوّن أر فحات الكتاب الأصلي المقابلة للنص المترجم على جانب الصفحة المترجمة، والسلسلة لا يمكنها النظر في أي ترجمة ما لم تكن مـسـتـوفـيـة لهـذا الشـرط. **والمجلس غيـر ملزم بإعادة المخطوطات والكتب الأجنبية في حالة الاعتذار عن عدم نشرها**. وفي جميع الحالات ينبغي إرفـاق سيـرة ذاتيـة لمقترح الكتاب تتضمن البيـانات الرئيسيـة عن نشاطه العلمي السـابق.

وفي حـال الموافـقـة والتـعـاقـد على الموضـوع ـ المؤلف أو المتـرجم ـ تصـرف مكافـأة للمـؤلف مـقـدارها ألف وخـمـسـمـائة دينـار كـويتي، وللمتـرجم مكافـأة بمعدل عشـرين فلسـا عن الكلمـة الواحـدة في النص الأجنبي، أو ألف ومـائتي دينار أيهـمـا أكثـر (وبحـد أقصى مقـداره ألف وستمائة دينار كويتي)، بالإضافة إلى مائة وخمسين دينارا كويتيا مقابل تقديم المخطوطـة ـ المؤلفـة والمترجمـة ـ من نسختين مطبوعتـين علـى الآلـة الكاتبة.





على القراء الذين يرغبون في استدراك ما فاتهم من إصدارات المجلس التي نشرت بدءا من سبتمبر ١٩٩١، أن يطلبوها من الموزعين المعتمدين في البلدان العربية:

الكويت:

شركة المجموعة الكويتية للنشر والتوزيع
شارع جابر المبارك - بناية التجارية العقارية
ص. ب 29126 - الرمز البريدي 13150
ت 2405321 - 2417810/11 فاكس 2417809

الإمارات:

شركة الإمارات للطباعة والنشر والتوزيع
دبي، ت: 9714266115 - فاكس: 2666126
ص. ب 60499 دبي

السعودية:

الشركة السعودية للتوزيع
الإدارة العامة - شارع الملك فهد (الستين سابقا) - ص. ب 13195
جدة 21493 ت 6530909 - فاكس 6533191

سورية:

المؤسسة العربية السورية لتوزيع المطبوعات
سورية - دمشق ص. ب 12035(9631)
ت 2127797 ـ فاكس 2122532

مصر:

مؤسسة الأهرام للتوزيع
شارع الجلاء رقم 88 - القاهرة
ت 5796326 فاكس 7703196

المغرب:

الشركة العربية الأفريقية للتوزيع والنشر والصحافة
(سبريس)
70 زنقة سجلماسة الدار البيضاء
ت 22249200 ـ فاكس 22249214 (212)

تونس:

الشركة التونسية للصحافة
تونس - ص. ب 4422
ت 322499 ـ فاكس 323004 (21671)

لبنان:

شركة الشرق الأوسط للتوزيع
ص. ب 11/6400 بيروت 11001/2220
ت 487999 ـ فاكس 488882 (9611)

اليمن:

القائد للتوزيع والنشر
ص. ب 3084
ت 3201901/2/3 ـ فاكس 3201909/7 (967)

الأردن:

وكالة التوزيع الأردنية
عمان ص. ب 375 عمان - 11118
ت 5358855 ـ فاكس 5337733 (9626)

البحرين:

مؤسسة الهلال لتوزيع الصحف
ص. ب 224/ المنامة - البحرين
ت 294000 - فاكس 290580 (973)

عُمان:

المتحدة لخدمة وسائل الإعلام
مسقط ص. ب 3305 - روي الرمز البريدي 112
ت 700896 و 788344 ـ فاكس 706512

قطر:

دار الشرق للطباعة والنشر والتوزيع
الدوحة ص. ب 3488 - قطر
ت 4661695 ـ فاكس 4661865 (974)

فلسطين:

وكالة الشرق الأوسط للتوزيع
القدس/ شارع صلاح الدين 19
ص. ب 19098 ـ ت 2343954 ـ فاكس 2343955

السودان:

مركز الدراسات السودانية
الخرطوم ص. ب 1441 ـ ت 488631 (24911)
فاكس 362159 (24913)

نيويورك:

MEDIA MARKETING RESEARCHING
25 - 2551 SI AVENUE LONG ISLAND CITY
NY - 11101 TEL: 4725488
FAX: 1718 - 4725493

لندن:

UNIVERSAL PRESS & MARKETING LIMITED
POWER ROAD. LONDON W 4SPY. TEL:
020 8742 3344
FAX: 2081421280



تنويه

للاطلاع على قائمة كتب السلسلة انظر عدد ديسمبر (كانون الأول) من كل سنة، حيث توجد قائمة كاملة بأسماء الكتب المنشورة في السلسلة منذ يناير ١٩٧٨.

قسيمة اشتراك في إصدارات
المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب

البيان	سلسلة عالم المعرفة		الثقافة العالمية		عالم الفكر		إبداعات عالمية		جريدة الفنون	
	د.ك	دولار	د.ك	دولار	د.ك	دولار	د.ك	دولار	د.ك	دولار
مؤسسة داخل الكويت	25		12		12		20		12	
أفراد داخل الكويت	15		6		6		10		8	
مؤسسات دول الخليج العربي	30		16		16		24			36
أفراد دول الخليج العربي	17		8		8		12			24
مؤسسات خارج الوطن العربي		100		50		40		100		48
أفراد خارج الوطن العربي		50		25		20		50		36
مؤسسات في الوطن العربي		50		30		20		50		36
أفراد في الوطن العربي		25		15		10		25		24

الرجاء ملء البيانات في حالة رغبتكم في: تسجيل اشتراك ☐ تجديد اشتراك ☐

الاسم:

العنوان:

اسم المطبوعة: مدة الاشتراك:

المبلغ المرسل: نقدا/شيك رقم:

التوقيع: التاريخ: / / ٢٠٠م

تسدد الاشتراكات والمبيعات مقدما نقدا أو بشيك باسم المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب مع مراعاة سداد عمولة البنك المحول عليه المبلغ في الكويت ويرسل إلينا بالبريد المسجل.

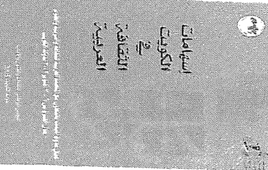
المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب

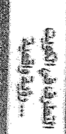
ص.ب 23996 الصفاة - الرمز البريدي 13100

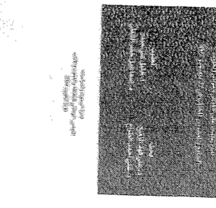
دولة الكويت

بدالة: 2416006 (00965) - داخلي: 196 / 195 / 194 / 193 / 153 / 152

إصدارات المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب



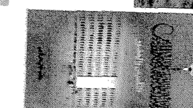


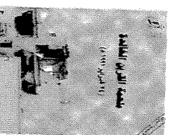


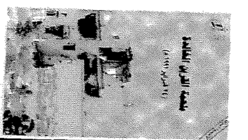


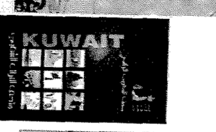


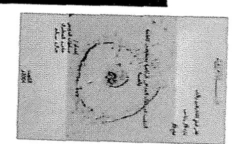














الإصدارات غير الدورية

هذا الكتاب

الخليـة الجـذعـيـة هي حـديث أهل الطب والعلم البيولوجي، بشكل عام، في السنوات الأخيرة، وتعد أهم اكتشاف بعد الجينوم، فالخلية الجذعية يمكن تحويلها إلى أي نوع من أنواع الخلايا الـ ٢٢٠ في الجسم، وذلك في المختبر، كما يمكن أن تتحول إلى خلايا عصبية أو خلايا بنكرياسية مفرزة للأنسولين لعلاج مرض السكر. فهي حقا، كما يسمونها في الغرب، «الخلية الساحرة».

يمكن الحصول على الخلية الجذعية الجنينية من الجنين في عـمـر خـمـسـة أيام، في حين أن الخليـة الجذعية البالغة نحصل عليها من الكائن البالغ.

إن احتواء الخلية الجذعية على برنامج مرن يجعلها قابلة للتحول إلى أعضاء في المختبر كالقلب والكبد والدم وغيرها، ما قد يسهم في علاج عدد من الأمراض المستعصية كأمراض العمود الفقري وباركينسون وغيرهما.



ISBN 978-99906 - 0 - 233 - 3

رقم الإيداع (٢٠٠٨/٠٥٤)